

学位論文

有機ボロン酸の特性を利用した硫酸化糖の合成に関する研究

北里大学大学院薬学研究科

医薬品化学教室

2015 年度修了

福原 賢司

目次

I. 序論	1
II. 本論	
第1章 ボロン酸の特性を利用した無保護糖の位置選択的硫酸化反応の開発	
第1節 背景	4
第2節 硫酸化反応に使用する硫酸化試薬	6
第3節 Methyl- α -L-fucopyranoside (8)の位置選択的硫酸化反応	8
第4節 Methyl- β -D-galactopyranoside (10)の位置選択的硫酸化反応	9
第5節 Methyl- α -L-fucopyranoside (8)の位置選択的硫酸化反応における 後処理の変更	12
第6節 Methyl- α -D-galactopyranoside (13)の位置選択的硫酸化反応	13
第7節 Methyl- β -D-glucopyranoside (17)の位置選択的硫酸化反応	15
第8節 Methyl- α -D-glucopyranoside (20)の位置選択的硫酸化反応	16
第9節 Methyl- α -L-rhamnopyranoside (23)の位置選択的硫酸化反応	18
第10節 Methyl- β -D-arabinopyranoside (25)の位置選択的硫酸化反応	19
第11節 Allyl- β -D-galactopyranoside (27)の位置選択的硫酸化	20
第12節 Propargyl- β -D-galactopyranoside (29)の位置選択的硫酸化	21
第13節 D-Trehalose (31)の位置選択的硫酸化反応	22
第14節 位置選択的硫酸化反応と糖質の立体化学の関係性	24

第 15 節	Methyl- α -L-fucopyranoside (8)の one-pot 反応における位置選択的硫酸化反応	25
第2章	硫酸化糖の新規脱保護法の開発	
第 1 節	背景	26
第 2 節	Pd-C 触媒を用いたシラン還元反応における反応剤の検討	28
第 3 節	Pd-C 触媒を用いたシラン還元反応における溶媒検討	29
第 4 節	Pd-C 触媒を用いたシラン還元反応における触媒量の検討	30
第 5 節	硫酸化糖ピリジン塩の 1 位エピメリ化について	31
第 6 節	Pd-C 触媒を用いたシラン還元反応による基質一般性の検討	32
第 7 節	Pd-C 触媒を用いたシラン還元反応におけるビス硫酸化糖の脱保護反応の検討	33
第 8 節	Pd-C 触媒によるシラン還元反応の特徴	35
第 9 節	2-Sulfonyllallolactose 誘導体の合成	36
第3章	2,6-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (64)を用いた新規ジオールの保護基の開発	
第 1 節	背景	37
第 2 節	研究計画	40
第 3 節	2,6-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (64)の合成	41
第 4 節	ボロン酸エステルの合成と安定性の検証	43

第5節	トリオールを用いた 1,3-ジオールの保護	46
第6節	官能基変換の検討	47
第7節	2,6-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (64)を用いた 血管新生阻害作用をもつ天然有機化合物 (80)の合成計画	49
第8節	2,6-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (64)を用いた 血管新生阻害作用をもつ天然有機化合物 (80)の合成	50
第4章	Seminolipid (83)の短工程全合成	
第1節	硫酸化糖脂質の背景	52
第2節	Seminolipid (83)の合成計画	54
第3節	アリル無保護糖の位置選択的硫酸化反応	55
第4節	ビストリフルオロボロン酸エステルの脱保護の検討	56
第5節	mCPBA による立体選択的エポキシ化の検討	60
第6節	エポキシドの開環反応の検討	61
第7節	位置選択的アシル化の検討	64
第8節	ボロン酸エステルおよびトリクロロエチル基の脱保護反応の検討	65
第9節	セミノリピド誘導体の合成	66
III.	結語	68

IV. 実験の部	71
V. 参考文献	139

略語表

本論文にて以下の略語を使用した。

略語一覧

Ac	acetyl
Ar	aryl
Bn	benzyl
Bz	benzoyl
1,2-DCE	1,2-dichloroethane
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCM	dichloromethane
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMI	dimethylimidazole
DMP	Dess-Martin periodinane
DMSO	dimethyl sulfoxide
equiv	equivalent
Et	ethyl
<i>i</i> -Pr	iso-propyl
<i>n</i> -Bu	normal-butyl
<i>sec</i> -Bu	secondary-butyl
<i>tert</i> -Bu	tertiary-butyl
Lev	levulinoyl
LITMP	lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide
mCPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
MI	methylimidazole
MP	<i>p</i> -methoxyphenyl
MS4 Å	molecular sieve 4 Å
MTPA	α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetic acid

NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMR	nuclear magnetic resonance
Ph	phenyl
PMDTA	<i>N,N,N',N',N''</i> -pentamethyldiethylenetriamine
rt	room temperature
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TCE	trichloroethyl
Tf	triflate
TLC	thin layer chromatography
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
TMS	trimethylsilyl
THF	tetrahydrofuran
quant	quantitative

I. 序論

糖はエネルギー源としてや細胞外マトリックスとして構造を維持する働きをしているとともに、近年の研究の成果により、細胞増殖や分化、受精、免疫、ウイルス感染、癌といった生命現象において重要な働きをしていることが解明されつつある。

人の体は 60 兆個を超える細胞から構成されていると考えられているが、糖鎖はそれら細胞間の情報を直接的にやりとりする働きを担っている。いわば糖鎖は「アンテナ」のような働きをしており、細胞表層の糖鎖間や糖鎖とタンパク質が接触（相互作用）することで様々な情報を細胞内に取り入れる。例えば免疫細胞では、細菌やウイルス、毒素、癌細胞、その他様々な異物がやってきたとき、「アンテナ」に相当する細胞表層の糖鎖が接触することで情報を取り入れて、それが異物なのかどうかを判断し、NK 細胞などが異物細胞や自己変異細胞を攻撃する。また外来からの異物の認識に限らず、自己の細胞間においても糖鎖は「情報分子」として重要な働きをしている。例えば神経細胞が脳の高次ネットワークを形成する際には神経細胞表面に適切な糖鎖が存在することが必須であり、糖鎖が欠損した神経細胞では互いに情報をやりとりすることができず、適切な神経ネットワークが形成されないことが知られている¹。

また一部の重篤な疾病においても糖鎖との関連が指摘されている。すなわち神経障害をもたらす糖鎖欠損糖タンパク質症候群や赤血球膜に異常をきたす遺伝性貧血性疾患は、タンパク質の糖鎖修飾を行う酵素の変異や機能失活が原因とされている。これらは糖鎖がタンパク質の機能高度化に重要な役割を果たしている例であり、DNA 鎖やタンパク質のポリペプチド鎖に続く“第3の生命鎖”と糖鎖が呼ばれる所以である²。

このように生命活動や疾病に対する「糖鎖」の重要性が以前から指摘されていながらも、核酸分子やタンパク質の機能解明に関する研究の進展に比べるとその歩みは遅々としたものである。これは核酸やタンパク質は化学合成法に加えて、遺伝子工学を利用することで、純粋なものを比較的容易に得る技術が確立されているためである。このように核酸やタンパク質の機能に関する急速な研究の進展は、その成熟した物質供給法や分析技術に支えられている。一方で糖鎖はその構成要素である糖はグルコースやマンノース、ガラクトースの他に各種のアミノ糖、ウロン酸、シアル酸、さらには糖のヒドロキシ基が修飾を受けた硫酸糖やリン酸糖など多く種類が存在する。さらには糖と糖の結合様式も多様である。したがってこのような複雑な構造と多様性をもつ糖鎖化合物を純粋かつ大量に供給するためには、細胞を用いた遺伝子操作技術による方法は困難であり、唯一可能であるのは化学合成法によるものである。硫酸基を含む糖

鎖は細胞表面などに存在し、生体情報の伝達や細胞同士の識別など、相互作用や識別現象の際に情報分子として機能している。また、ヘパリンや硫酸化フコースを構成糖とするフコイダンのような硫酸化多糖には抗ウイルス活性、血液凝固阻止などの種々の生物活性が認められている。血管内皮細胞上ではケモカインがヘパラン硫酸プロテオグリカンと結合することによって、血流に流されことなく白血球に効率よく提示される³。また、コンドロイチン硫酸プロテオグリカンは、細胞の接着、増殖、分化、形態形成の制御といった多彩な機能を発揮し、その機能発現には、糖鎖部分であるコンドロイチン硫酸鎖の特異的な硫酸化構造が深く関与していると考えられる (Figure I-1)⁴。これらの生理作用には硫酸基含量や結合部位が重要であると考えられている。しかし、天然の硫酸化糖の硫酸化の位置や割合などは極めて多様性があり構造活性相関の解析が困難である。従って、硫酸化糖の硫酸基の位置及び硫酸化率を効率よくコントロールする技術が求められており、糖鎖に位置特異的に硫酸基を導入することができれば硫酸化糖の機能の解明、また生物活性を有する新規な化合物を調製できると考えられる。

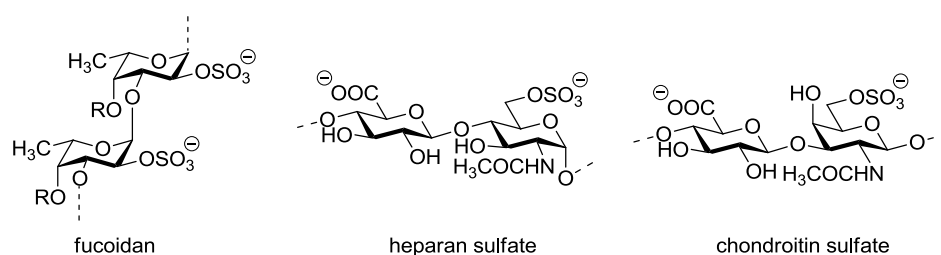
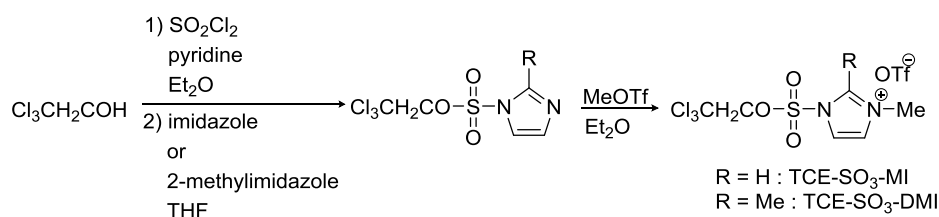
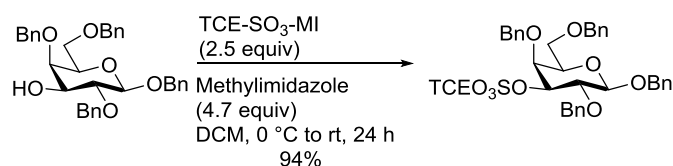


Figure I-1. フコダイン、ヘパラン硫酸、コンドロイチン硫酸

硫酸化反応は古くからの硫酸^{5a}を使った反応や三酸化イオウ-ピリジン複合体を用いた厳しい条件下で行われ^{5b}、いずれも得られた硫酸化糖が水溶性となるため精製が困難であった。近年、温和な条件下で硫酸化でき⁶、生成物の取り扱いが容易な硫酸化試薬が Taylor ら⁷によって開発された (Scheme I-1, Scheme I-2)。現在まで報告されている糖の硫酸化は、複数存在するヒドロキシ基に保護基の着脱を繰り返し目的の位置に導入する方法であり、工程数の増加や全収率の著しい低下をもたらしている (Scheme I-2)⁸。すなわち、糖鎖化学の問題点の1つは複数存在するヒドロキシ基を区別し、目的の位置のヒドロキシ基のみと反応させることが困難な点である。



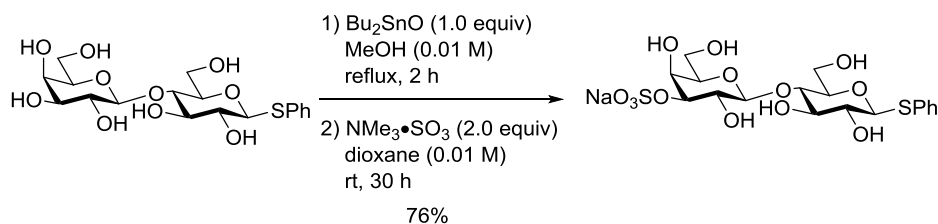
Scheme I-1. Taylor らの硫酸化試薬の調製



Scheme I-2. Taylor らの硫酸化反応

この問題を解決するためには「糖に複数存在するヒドロキシ基を分子認識し、望みとするヒドロキシ基とのみ位置選択的に保護を必要としないグリコシル化や硫酸化などの化学修飾を行う技術の開発」が必要であると考えられる。

1994 年 Flitsch ら^{9a),b)}や Lubineauc ら^{9c)}、Vasella ら^{9e)}によってほぼ同時期に Bu_2SnO を用いた位置選択的な硫酸化反応⁹が報告されている(Scheme I-3)。しかしながら、有機スズは毒性が高く環境にも有害であるうえ、化学量論量用いる必要があるために効果的な方法論であるが実用性に乏しい。したがって、位置選択的な硫酸化反応には改善の余地が残されている。



Scheme I-3. Bu_2SnO を用いた位置選択的硫酸化反応^{9a)}

II. 本論

第1章 ボロン酸の特性を利用した無保護糖の位置選択的硫酸化反応の開発

第1節 背景

これまでに当研究室では糖鎖合成化学の効率化、簡略化を目指し、無保護糖をアクセプターとする位置選択的グリコシル化反応の開発を行ってきた。その一つの方法として、我々は有機ボロン酸化合物がヒドロキシ基と位置選択的にボロン酸エステルを形成する性質に着目し研究に取り組んできた¹⁰。有機ボロン酸化合物のなかでも、フェニルボロン酸は糖のヒドロキシ基と位置特異的にエステルを形成することが古くから知られている。すなわち、糖に複数のヒドロキシ基が存在しても、4,6位ヒドロキシ基間や *cis*-1,2-diol の関係にあるヒドロキシ基間で選択的にボロン酸エステルを生じる(Figure II-1-1)¹¹。

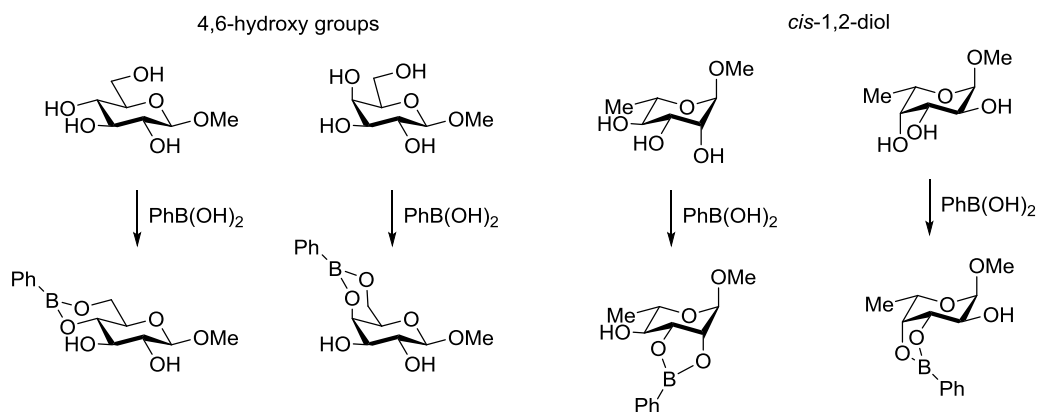
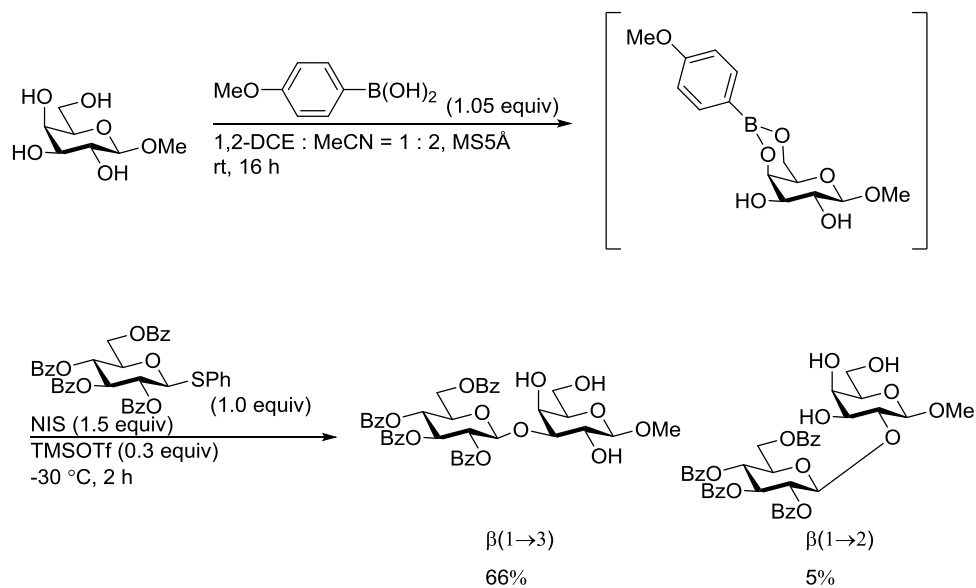


Figure II-1-1. フェニルボロン酸による糖ヒドロキシ基認識部位

3 価のホウ素原子は sp^2 混成軌道を取り平面構造をしているが、垂直方向に電子をもたない空の $2p_z$ 軌道が存在する。したがって糖のヒドロキシ基と有機ボロン酸がボロン酸エステルを形成することで、B-O 結合を介して酸素上の電子密度が減少していると考えられ、その求核性を低下させることができる。一方、4 価のホウ素原子は sp^3 混成軌道を取りホウ素原子上に負電荷を有している。この場合には B-O 結合を介して酸素原子上の電子密度が高まり、その求核性が向上していると考えられる。

このボロン酸の分子認識の性質を利用し、糖受容体として保護基を持たない methyl β -D-galactopyranoside と *p*-メトキシフェニルボロン酸を混合し反応系中でボロン酸エステルを形成させた後、糖供与体と反応させガラクトースの 3 位ヒドロキシ基に対する位置選択的グリコシル化反応に梶らは成功している(Scheme II-1-1)^{10a}。



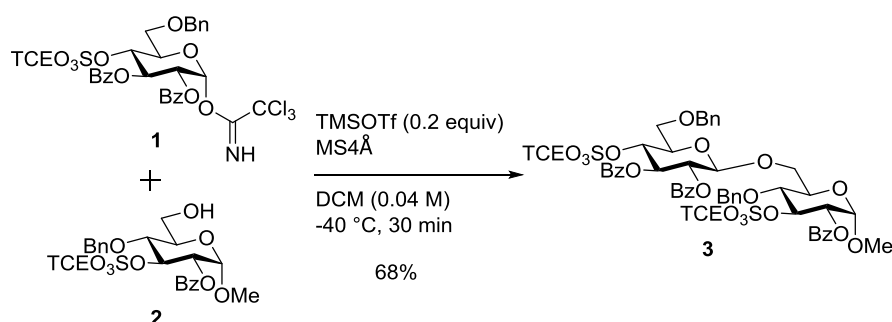
Scheme II-1-1. p -メトキシフェニルボロン酸を用いた無保護糖の位置選択的グリコシル化反応

そこで今回著者はこの反応を発展させる目的で、無保護糖の位置選択的および導入率を制御できる硫酸化法の開発研究に取り組んだ。すなわち、無保護糖に対してフェニルボロン酸を作用させることによって 4,6 位また *cis*-1,2 ジオールの関係をもつヒドロキシ基を一時的にマスキングしたのち硫酸化試薬を反応させることにより、特定のヒドロキシ基のみを硫酸化する試みを行った。

第2節 硫酸化反応に使用する硫酸化試薬

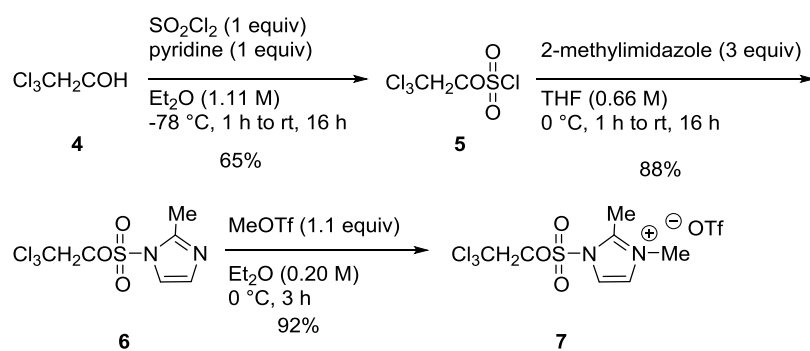
1-(2,2,2-Trichloroethoxysulfuryl)-2,3-dimethylimidazolium triflate の合成

本方法を検討するにあたり、硫酸化反応で得られた生成物の水溶性を抑え扱いやすくするために、Taylor らによって開発された硫酸基がトリクロロエチル基で保護された硫酸化試薬⁷を使用することにした。この試薬は従来の硫酸化試薬である三酸化イオウ-ピリジン複合体と異なり、硫酸基がトリクロロエチル基で保護されているため、硫酸基導入後に得られる生成物は脂溶性が高く精製が容易であり、さらなる化学変換が可能であるといった合成上の利点を有している (Scheme II-1-2)。



Scheme II-1-2. トリクロロエチル基で保護された硫酸基導入後のグリコシル化

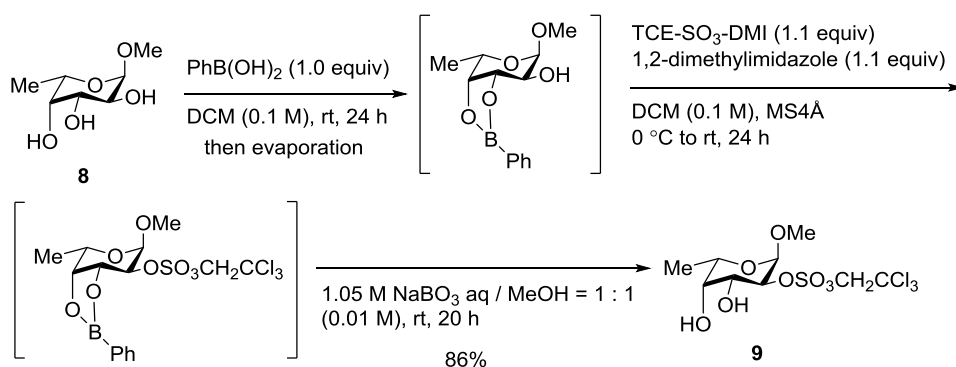
Taylor らの試薬の調製にあたっては、文献^{7d}に基づき、以下のように行った。2,2,2-トリクロロエタノール (4)のエーテル溶液に、ピリジン存在下、 -78°C で塩化スルフリルを徐々に加え 2,2,2-trichloroethylchlorosulfate (5)を収率 65%で合成した。次に化合物 5 と 2-メチルイミダゾールを THF 中室温で反応させることで 1-(2,2,2-trichloroethoxysulfuryl)-2-methylimidazole (6)を収率 88%で得た。最後に、無水エーテル中、化合物 6 にトリフルオロメタンスルホン酸メチル を作用させて目的の 1-(2,2,2-trichloroethoxysulfuryl)-2,3-dimethylimidazolium triflate (7,以下 TCE-SO₃-DMI と略す) を収率 92%で合成した(Scheme II-1-3)。本試薬は固体で扱いやすく、吸湿性が低いため取り扱いが容易であった。



Scheme II-1-3. トリクロロエチル基で保護された硫酸化試薬(TCE-SO₃-DMI) **7** の合成

第3節 Methyl- α -L-fucopyranoside (8)の位置選択的硫酸化反応

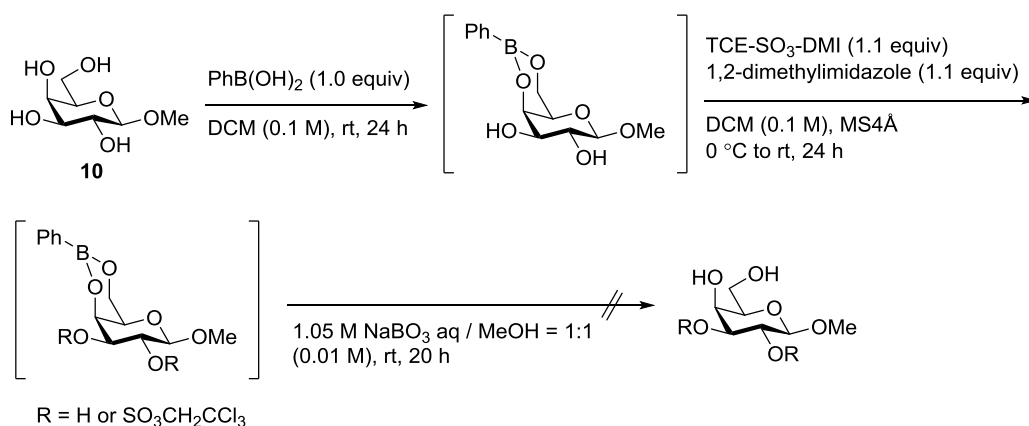
まずはじめにモデル基質としてヒドロキシ基を3つ有している methyl- α -L-fucopyranoside (8)を用いて第二級ヒドロキシ基の位置選択的硫酸化反応の検討を行った。methyl- α -L-fucopyranoside (8)は3位ヒドロキシ基と4位ヒドロキシ基が *cis*-1,2-diol の関係をもつため、フェニルボロン酸との反応で3位および4位のヒドロキシ基にボロン酸エステルが形成され、遊離の2位ヒドロキシ基のみに硫酸化反応が起こると考えられる。methyl- α -L-fucopyranoside (8)とフェニルボロン酸を DCM 中室温で24時間攪拌し、ボロン酸エステルを形成させた。次いで、1 M の1,2-ジメチルイミダゾールの DCM 溶液と硫酸化試薬 TCE-SO₃-DMI (7)を加え硫酸化した後、過ホウ素酸ナトリウムによる酸化的処理でボロン酸エステルを除去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離、精製し、目的化合物 9 を収率 86% で得た(Scheme II-1-4)。得られた生成物の構造を質量分析および ¹H-NMR により解析したところ、H-2 のピークが低磁場にシフトしていることにより、2位のヒドロキシ基のみに硫酸化が進行していることが認められた。すなわちフェニルボロン酸の分子認識を利用することにより3か所ある第二級ヒドロキシ基のうちの1か所のみに硫酸化を行うことができた。なお、他の硫酸化糖についても ¹H-NMR における対応するピークの低磁場シフトによって硫酸化の位置を判断した。



Scheme II-1-4. Methyl- α -L-fucopyranoside (8)の位置選択的硫酸化反応

第 4 節 Methyl- β -D-galactopyranoside (10)の位置選択的硫酸化反応

続いて硫酸基導入の位置選択性が課題となるヒドロキシ基を 4 つ有している methyl- β -D-galactopyranoside (10)を用いた位置選択的硫酸化反応の検討を行った。methyl- β -D-galactopyranoside (10)にフェニルボロン酸を作用させると 4 および 6 位のヒドロキシ基とボロン酸エステルを形成する。そのため、遊離ヒドロキシ基の 2 位あるいは 3 位に硫酸化反応が起こると考えられる。実際に硫酸化反応を行った結果、硫酸基導入までは問題なく反応が進行したが、過ホウ素酸ナトリウムを用いるボロン酸エステルの除去の過程で生成物の分解が生じたために目的物を得ることができなかった(Scheme II-1-5)。



Scheme II-1-5. 過ホウ素酸ナトリウムによる硫酸化糖のボロン酸エステルの除去

そこで、ボロン酸エステルの除去に関する反応条件の検討を行った(Table II-1-1)。その結果ピナコールを用いたエステル交換反応によって、硫酸基を損なうことなく、ボロン酸エステルを除去することができた(entry 5)。一方、塩酸を用いた酸処理では未反応であることが確認された(entries 1 and 2)。また、塩基処理においては未反応であったり、硫酸化糖の分解が生じた(entries 3 and 4)。

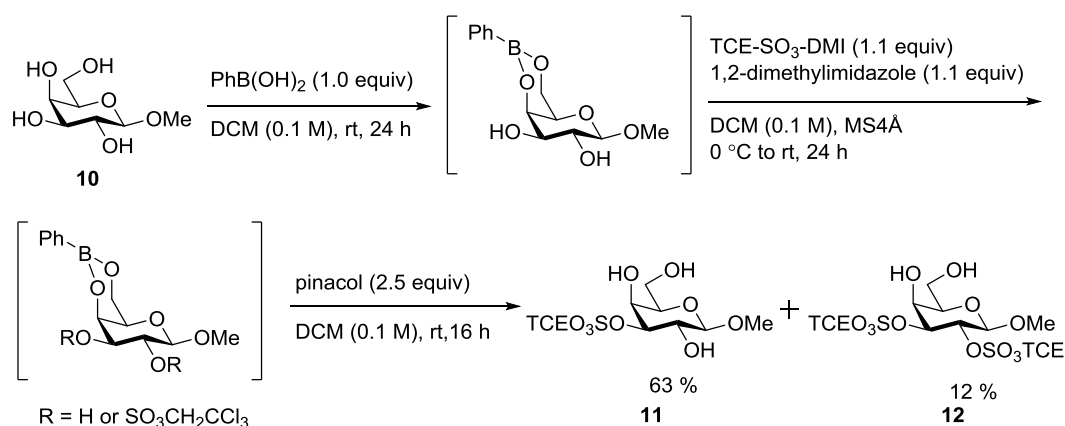
entry ^{a,b}	reagent	time (h)	result
1	HCl (0.1 M in H_2O)	24	no reaction
2	HCl (0.5 M in H_2O)	24	no reaction
3	NaHCO_3 (0.1 M in H_2O)	24	no reaction
4	Na_2CO_3 (0.1 M in H_2O)	3	decomposition
5	pinacol (2.5 equiv)	20	deprotection
6	dimethanol amine (1.0 equiv)	15	no reaction

a. 反応は室温で行った。

b. 溶媒はDCM (0.1 M)を用いた。

Table II-1-1. ボロン酸エステル除去の条件検討

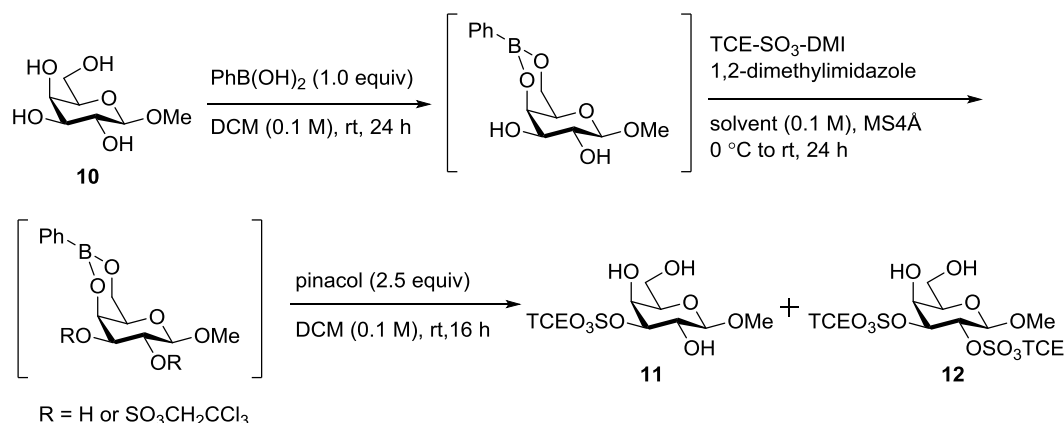
したがって、ボロン酸エステルの除去法としてはピナコールを用いることとして、硫酸化反応を行った。硫酸化反応終了後、0.1 M 塩酸と DCM で分液することで 1,2-ジメチルイミダゾールを水相に除去したのち、有機相を濃縮した。得られた残渣を DCM に溶解させピナコールを作用させボロン酸エステルを除去し、反応液をそのまま濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離、精製したところ、3位が硫酸化されたモノ硫酸化糖 **11** が主生成物として収率 63% で得られた(Scheme II-1-6)。また、副生成物として 2 位と 3 位いずれも硫酸化されたビス硫酸化糖 **12** が収率 12% で得られた。なお、硫酸基の結合部位は $^1\text{H-NMR}$ により決定した。



Scheme II-1-6. 後処理にピナコールを用いた際の methyl- β -D-galactopyranoside (**10**)の位置選択的硫酸化反応

上記の条件では、硫酸化試薬を糖に対して 1.1 当量のみ使用しているにもかかわらず、3 位ヒドロキシ基が硫酸化されたモノ硫酸化糖 **11** に加えて、2 位及び 3 位が硫酸化されたビス硫酸化糖 **12** が得られた。しかし、2 位のみが硫酸化されたモノ硫酸化糖は得られなかったことから、methyl- β -D-galactopyranoside (**10**)の硫酸化反応は梶らのグリコシル化反応^{10a}と同様に 3 位に優先的に進行することがわかった。しかしながら、3 位に硫酸化が起こると硫酸化試薬に対する反応性が高くなり、ビス硫酸化糖が得られることが示唆された。そこで、モノ硫酸化糖 **11** を選択的に得る条件を探索するために溶媒検討を行った(Scheme II-1-7, Table II-1-2)。溶媒に MeCN を使用するとモノ硫酸化糖 **11** のみが得られたが収率は 42%に低下した(entry 2)。DCM : MeCN = 1 : 2 の混合溶媒ではモノ硫酸化糖 **11** が収率 47%と MeCN を溶媒として単独に使用した場合よりも収率は向上したが、溶媒が DCM 単独の場合に比べて収率が悪く、さらにビス硫酸化糖 **12** も収率 15%で得られた(entry 4)。一方、THF を使用するとモノ硫酸化糖 **11** のみを収率 80%得ることができた(entry 3)。また、DCM : THF = 1 : 2 の混合溶媒の場合では、モノ硫酸化糖 **11** が収率 73%得られたが、ビス硫酸化糖 **12** も収率

5%で得られた(entry 5)。この結果からエーテル系の溶媒は塩素系溶媒に比べて位置選択性がよく、3位の上に硫酸化が進行すると考え、ジエチルエーテルについても硫酸化反応を行ったが、モノ硫酸化糖 **11** の収率は 56%と低下し、また、ビス硫酸化糖 **12** も収率 9%で副生した(entry 6)。溶媒検討の結果、THF を使用すると高収率かつ3位の上に硫酸化が進行することがわかった。また DCM を溶媒として用いるときに硫酸化試薬の反応性が最も高くなることが明らかとなった。



Scheme II-1-7. Methyl- β -D-galactopyranoside (**10**)の位置選択的硫酸化反応

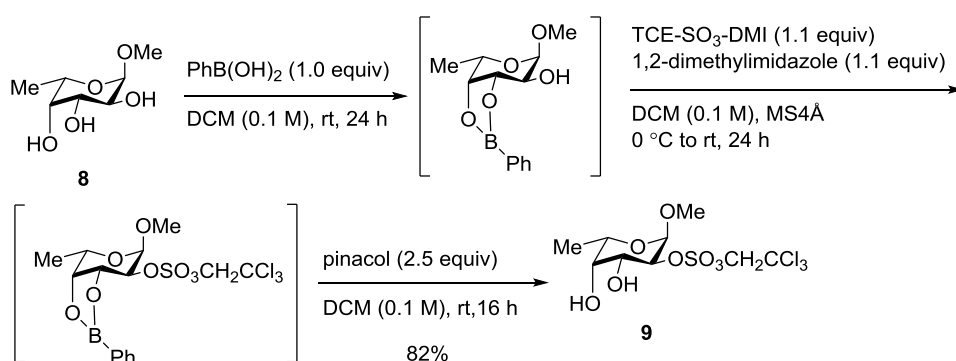
entry	solvent	1,2-DMI (equiv)	TCE-SO ₃ -DMI (equiv)	yield (%)	
				3-O-sulfate 11	2,3-O-bissulfate 12
1	DCM	1.1	1.1	63	12
2	MeCN	1.1	1.1	42	-
3	THF	1.1	1.1	80	-
4	DCM / MeCN = 1 : 2	1.1	1.1	47	15
5	DCM / THF = 1 : 2	1.1	1.1	73	5
6	Et ₂ O	1.1	1.1	56	9
7	DCM	3.0	3.0	<30	74
8	DCM	5.0	5.0	trace	82

Table II-1-2. 溶媒検討

溶媒検討の結果、溶媒として DCM を用いた場合にビス硫酸化糖 **12** が多く副生するという知見を踏まえ、溶媒に DCM を用いて試薬の当量数を 5.0 当量作用させることでビス硫酸化糖 **12** を収率 82%で主生成物として得ることができた(entry 8)。溶媒や試薬の当量を調整することによりモノ硫酸化糖 **11** およびビス硫酸化糖 **12** をそれぞれ主生成物として得ることに成功した。

第5節 Methyl- α -L-fucopyranoside (8)の位置選択的硫酸化反応における後処理の変更

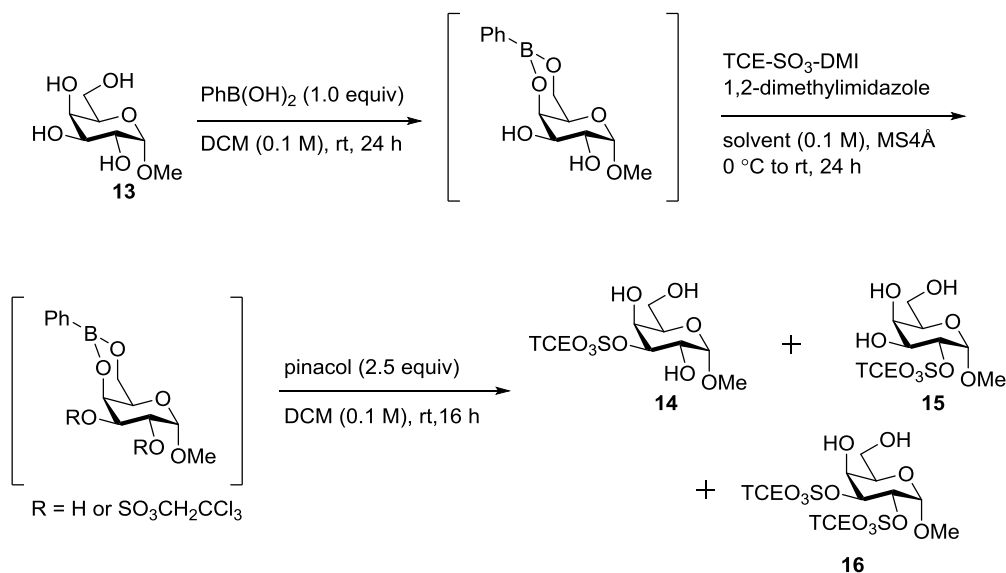
Methyl- β -D-galactopyranoside (10)の条件検討から、硫酸基導入後のボロン酸エステルはピナコールを用いたボロン酸エステル交換反応により除去する方法が適切であった。そこで最初に位置選択的硫酸化反応を検討した methyl- α -L-fucopyranoside (8)の硫酸化反応後のボロン酸エステルの除去にピナコールを用いて再検討した(Scheme II-1-8)。その結果、収率 82%と過ホウ素酸ナトリウムを用いた場合と同程度の収率で硫酸化糖を得ることができた。以上の結果より、ボロン酸エステルの除去には今後ピナコールを用いることとした。



Scheme II-1-8. 後処理にピナコールを用いた際の methyl- α -L-fucopyranoside (8)の位置選択的硫酸化反応

第 6 節 Methyl- α -D-galactopyranoside (**13**)の位置選択的硫酸化反応

次にグリコシドのアノマー位の配向が硫酸化の位置選択性に及ぼす影響について調べるため methyl- α -D-galactopyranoside (**13**)を用いて硫酸化反応を行った (Scheme II-1-9, Table II-1-3)。その結果、硫酸化反応の溶媒に DCM を用いた場合、3 位ヒドロキシ基または 2 位ヒドロキシ基に硫酸化されたモノ硫酸化糖 **14**, **15** が総収率 25%、ビス硫酸化糖 **16** が収率 29% で得られた。なお、モノ硫酸化糖 **14** と **15** をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで単離、精製することを試みたが、それぞれを分離することはできなかった。¹H-NMR からこのときの **14** と **15** の生成比は 1 : 2 であった(entry 1)。



Scheme II-1-9. Methyl- α -D-galactopyranoside (**13**)の位置選択的硫酸化反応

entry	solvent	1,2-DMI (equiv)	TCE-SO ₃ -DMI (equiv)	yield (%)		
				3-O-sulfate 14	2-O-sulfate 15	2,3-O-bissulfate 16
1	DCM	1.1	1.1	8 ^a	17 ^a	29
2	THF	1.1	1.1	19 ^b	21 ^b	11
3	DCM	3.0	3.0	trace	trace	85

a, b. 共に混合物.¹H-NMRの比から算出した収率

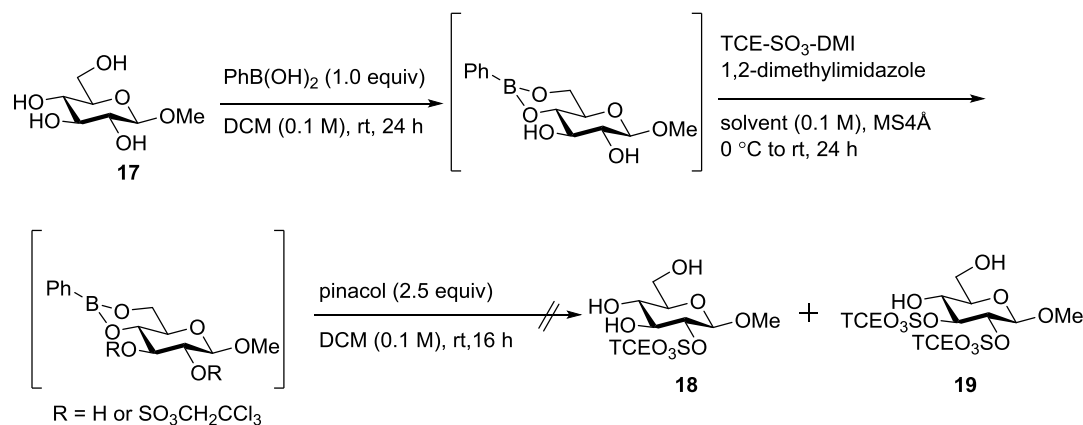
Table II-1-3. 溶媒検討

Methyl- β -D-galactopyranoside (**10**)と比較し、硫酸化反応の収率は低く、モノ硫酸化糖 **14**, **15** の位置選択性の低下とともに、ビス硫酸化糖 **16** が多く副生した。Methyl- β -D-galactopyranoside (**10**)に対しても前述のモノ硫酸化糖のみを得ることができた THF に溶媒を変更して硫酸化反応を行ったところ、ビス硫酸化糖 **16** の生成の減少 (収率 11%) にともない、モノ硫酸化糖 **14**, **15** の生成が増加(総収

率 40%)した(entry 2)。しかし、モノ硫酸化糖の位置選択性はさらに低下し、3 位硫酸化糖 **14** と 2 位硫酸化糖 **15** の生成比は約 1 : 1 となった。次に硫酸化試薬 **7** を 3.0 当量用い、DCM 中で反応を行ったところビス硫酸化糖 **16** を収率 85%で得ることができ、モノ硫酸化糖は極微量しか得られなかった(entry 3)。以上の結果から、グリコシドのアノマー位の配向が変わることによって硫酸化反応の位置選択性に大きな変化が現れることがわかった。1 位 OMe 基がエクアトリアル配向である場合は、隣接している 2 位ヒドロキシ基の反応性は低い、 α -グリコシド、すなわち 1 位 OMe 基がアキシアル配向である場合には隣接している 2 位ヒドロキシ基の反応性は 3 位ヒドロキシ基と同程度であることがわかった。

第 7 節 Methyl- β -D-glucopyranoside (17)の位置選択的硫酸化反応

第 6 節の結果で、硫酸化反応に対して隣接するヒドロキシ基がアキシアル配向であるヒドロキシ基は反応性が高いことが示唆されたので、ガラクトースの 4 位のヒドロキシ基とエピマーの関係になるグルコース由来の methyl- β -D-glucopyranoside (17)に対して硫酸化反応を行った(Scheme II-1-10)。Methyl- β -D-glucopyranoside (17)にフェニルボロン酸を用いた硫酸化反応を行った結果、反応性は非常に悪く生成物を $^1\text{H-NMR}$ により構造解析したところ 2 位のヒドロキシ基に硫酸化されたモノ硫酸化糖 18 が生成したが、構造不明の糖由来の物質が 2 種類含まれており、モノ硫酸化糖 18 を単離することができなかった。また、2 位と 3 位ヒドロキシ基のいずれもが硫酸化されたビス硫酸化糖 19 もわずかに生成した (Table II-1-4, entry 1)。THF を溶媒とした場合では、2 位モノ硫酸化糖 18 が生成したが、DCM の場合と同様に糖由来の物質が 2 種類混合しており、分離、精製することはできなかった。この場合、ビス硫酸化糖 19 は得られず(entry 2)、いずれの溶媒においても硫酸化反応は低収率であった。Methyl- β -D-glucopyranoside (17)において反応点である 2 位および 3 位ヒドロキシ基はともに反応性が低いことが確認された。これは反応点となるヒドロキシ基に対して隣接している置換基が共にエクソトリアルに配向しており立体障害として働いたために硫酸化反応の反応性が低下したと考えられる。



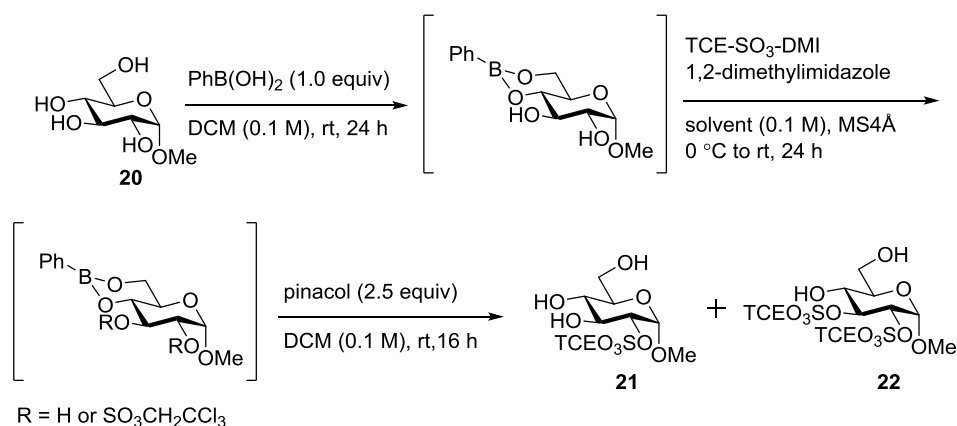
Scheme II-1-10. Methyl- β -D-glucopyranoside (17)の位置選択的硫酸化反応

entry	solvent	1,2-DMI (equiv)	TCE-SO ₃ -DMI (equiv)	yield (%)	
				2-O-sulfate 18	2,3-O-bissulfate 19
1	DCM	1.1	1.1	complex mixture	trace
2	THF	1.1	1.1	complex mixture	-

Table II-1-4. 溶媒検討

第 8 節 Methyl- α -D-glucopyranoside (20)の位置選択的硫酸化反応

メチルガラクトピラノシドの硫酸化反応においては、1 位の OMe 基の配向が反応性および位置選択性に影響を与えた。そこで、メチルグルコピラノシドの場合においても同様の結果が得られるのかを検証するため、methyl- α -D-glucopyranoside (20)を用い硫酸化反応を行った(Scheme II-1-11)。Methyl- α -D-glucopyranoside (20)では2位ヒドロキシ基が硫酸化されたモノ硫酸化糖 21 を収率 67%で得ることができた。また、2 位と 3 位のヒドロキシ基がともに硫酸化されたビス硫酸化糖 22 が 12%副生していることも確認した(Table II-1-5, entry 1)。次に溶媒を THF にした場合、2 位ヒドロキシ基が硫酸化されたモノ硫酸化糖 21 が収率 72%で得られ、ビス硫酸化糖 22 は得られなかった(entry 2)。次に、硫酸化試薬を 5.0 当量とし、DCM 中で硫酸化反応を行ったところ、ビス硫酸化糖 22 を 76%の収率で得ることができた(entry 4)。したがって溶媒、試薬の当量数を調節することでモノ硫酸化糖 21、ビス硫酸化糖 22 をそれぞれ主生成物として収率よく得られることがわかった。



Scheme II-1-11. Methyl- α -D-glucopyranoside (20)の位置選択的硫酸化反応

entry	solvent	1,2-DMI (equiv)	TCE- SO_3 -DMI (equiv)	yield (%)	
				2-O-sulfate 21	2,3-O-bissulfate 22
1	DCM	1.1	1.1	67	12
2	THF	1.1	1.1	72	-
3	DCM	3.0	3.0	5	63
4	DCM	5.0	5.0	trace	76

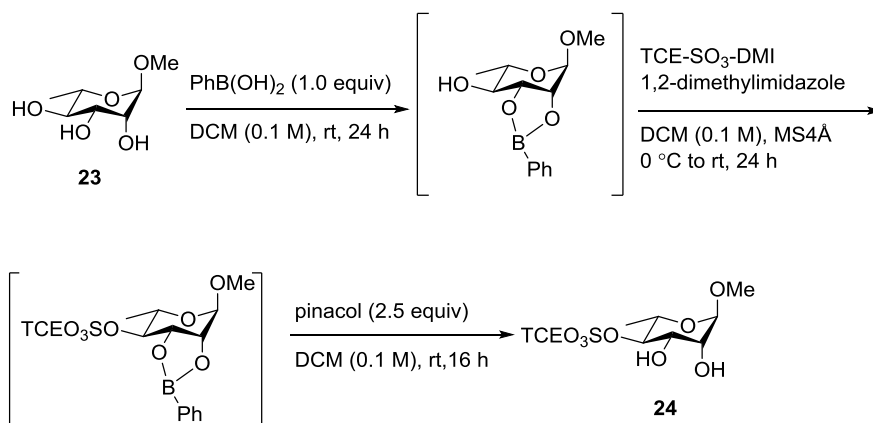
Table II-1-5. 溶媒検討

以上の結果よりメチルグルコピラノシドにおいてもグリコシドのアノマー位

の配向によって硫酸化の位置選択性に大きな違いがあることがわかった。**Methyl- β -D-glucopyranoside (17)**は2位および3位のヒドロキシ基に隣接しているヒドロキシ基が共にエクアトリアルに配向している。すなわち、2位と3位の遊離ヒドロキシ基はどちらもエクアトリアル配向のヒドロキシ基にはさまれた環境にあるため立体障害を受け、反応性が大きく低下したと考えられる。一方 **methyl- α -D-glucopyranoside (20)**では3位ヒドロキシ基に隣接しているヒドロキシ基は共にエクアトリアルに配向しているが、2位ヒドロキシ基の場合には1位のOMe基がアキシアル配向である。したがって、2位ヒドロキシ基に優先的に硫酸化反応が進行したと考えられる。

第 9 節 Methyl- α -L-rhamnopyranoside (**23**)の位置選択的硫酸化反応

Methyl- α -L-fucopyranoside (**8**)と同じ 6-デオキシ糖でありながら、2 位と 4 位のヒドロキシ基の立体化学が異なる Methyl- α -L-rhamnopyranoside (**23**)を用いて硫酸化反応を行った。この場合、2 位および 3 位のヒドロキシ基がマスキングされるため、4 位ヒドロキシ基のみに硫酸化反応が進行すると考えられた。反応溶媒の選択は methyl- β -D-galactopyranoside (**10**)の位置選択的硫酸化反応の溶媒検討 (Table II-1-2)の結果を踏まえて、最も硫酸化試薬の反応性が良かった DCM を使用した (Scheme II-1-12)。その結果、収率は 55%と中程度であったが、予想通り 4 位のヒドロキシ基のみが硫酸化された化合物 **24** が得られた。更なる収率向上を目指し試薬の当量を 3.0 当量に増やして硫酸化反応を行った結果、4 位硫酸化糖を収率 76%で得ることができた (Table II-1-6)。



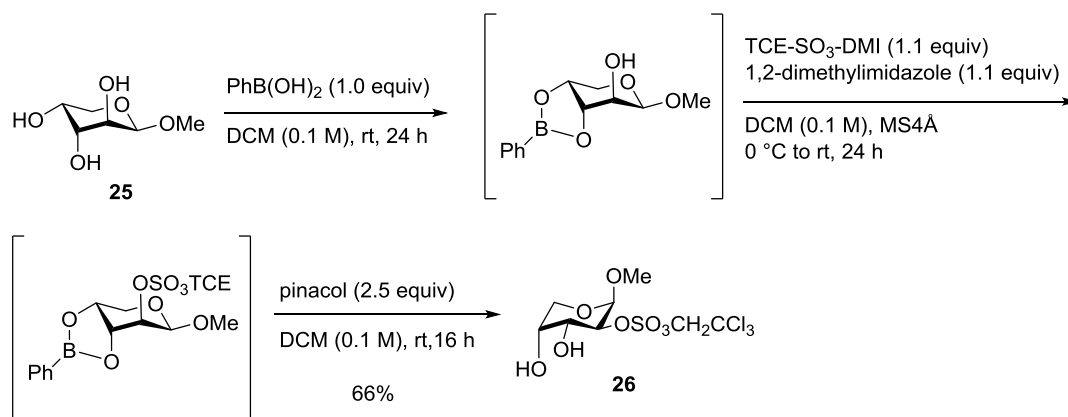
Scheme II-1-12. Methyl- α -L-rhamnopyranoside (**23**)の位置選択的硫酸化反応

entry	solvent	1,2-DMI (equiv)	TCE-SO ₃ -DMI (equiv)	yield (%)
1	DCM	1.1	1.1	55
2	DCM	3.0	3.0	76

Table II-1-6. 硫酸化試薬の当量数の検討

第 10 節 Methyl- β -D-arabinopyranoside (25)の位置選択的硫酸化反応

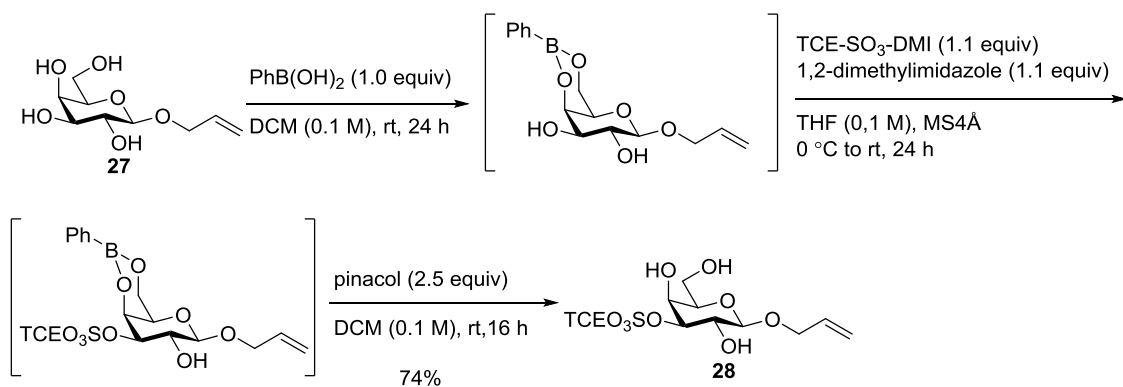
Methyl- β -D-arabinopyranoside (25)は前述の単糖と異なり五炭糖であり、3 位と 4 位のヒドロキシ基が *cis*-1,2-diol の関係をもつ。自然界においてアラビノースは D 体よりも L 体が多いが、L 体は高価なために D 体を用いて位置選択的硫酸化反応を行った(Scheme II-1-13)。Methyl- β -D-arabinopyranoside (25)では、3 位および 4 位のヒドロキシ基がマスキングされるため、アキシアル位の 2 位ヒドロキシ基に硫酸化反応が進行することが考えられる。このとき、methyl- α -L-fucopyranoside (8)の硫酸化反応と比較することによってエクアトリアル位に配向しているヒドロキシ基との反応性の違いを検証できる。溶媒は最も硫酸化試薬の反応性が良かった DCM を使用した。その結果、反応収率は 66%と中程度であったが、予想通り 2 位のヒドロキシ基のみが硫酸化された化合物 26 が得られた。Methyl- α -L-fucopyranoside (8)の位置選択的硫酸化反応ではエクアトリアル配向する 2 位ヒドロキシ基に対して収率 82%で硫酸化反応が進行したが(Scheme II-1-8)、今回アキシアル配向する 2 位ヒドロキシ基に対する硫酸化反応では収率 66%に低下したことからアキシアル配向するヒドロキシ基はエクアトリアル配向するヒドロキシ基に比べて反応性が低下することがわかった。なお、 $^1\text{H-NMR}$ より得られた硫酸化糖はコンフォメーションが変化して硫酸基がエクアトリアル位に配向している構造となっていることを確認した。



Scheme II-1-13. Methyl- β -D-arabinopyranoside (25)の位置選択的硫酸化反応

第 11 節 Allyl- β -D-galactopyranoside (27)の位置選択的硫酸化

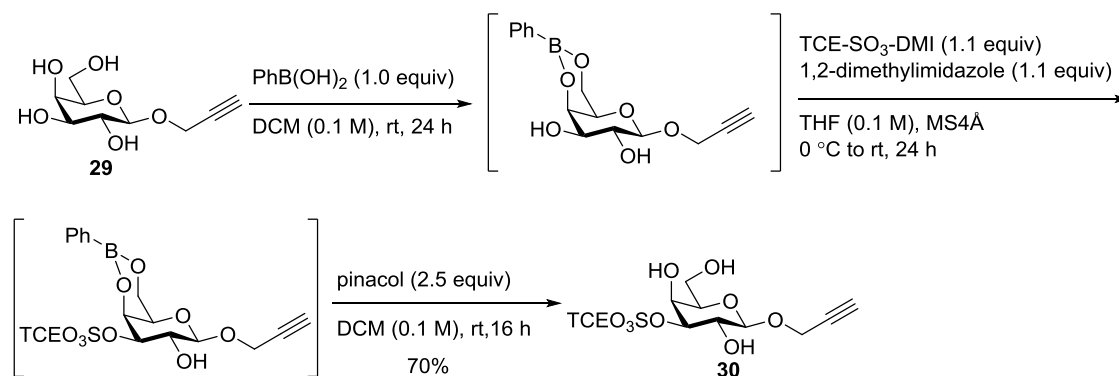
第 2 節から第 10 節においてはメチルグリコシドにおいて位置選択的硫酸化反応を検討した。次に、アノマー位ヒドロキシ基にアリル基をもつ allyl- β -D-galactopyranoside (27)を用いて位置選択的硫酸化反応の検討を行った (Scheme II-1-14)。アリル基は脱離基として機能することからグリコシルドナーとしての利用が可能である¹²。今回はモノ硫酸化糖を目的物とし、methyl- β -D-galactopyranoside (10)における最適条件を用いて硫酸化反応を行った。その結果、収率 74%と良好な収率で目的とする 3 位ヒドロキシ基が硫酸化されたモノ硫酸化糖 28 を選択的に得ることができた。



Scheme II-1-14. Allyl- β -D-galactopyranoside (27)の位置選択的硫酸化反応

第 12 節 Propargyl- β -D-galactopyranoside (29)の位置選択的硫酸化

続いて propargyl- β -D-galactopyranoside (29)においても位置選択的硫酸化反応を行った。アルキンをもつ糖質はヒュスゲン環化付加反応によるクリックケミストリーへの適用が可能であるだけでなく¹³、1 位のプロパギル基は脱離基としても機能することからグリコシルドナーとしても利用可能である¹⁴。この基質に関してもモノ硫酸化糖を目的物とし、allyl- β -D-galactopyranoside (27)と同じ条件で反応を行った。その結果、methyl- β -D-galactopyranoside (10)の硫酸化反応に比べて収率の低下がみられたものの 3 位ヒドロキシ基が硫酸化されたモノ硫酸化糖 30 を収率 70%で得ることができた(Scheme II-1-15)。以上の結果より本反応はメチルグリコシドのみならず、アリルグリコシドおよびプロパギルグリコシドにおいても位置選択的硫酸化反応が行えることを明らかとした。

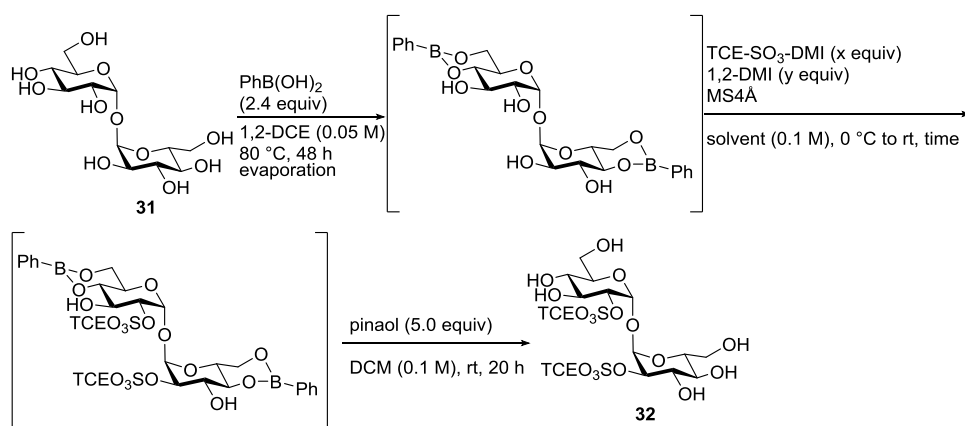


Scheme II-1-15. Propargyl- β -D-galactopyranoside (29)の位置選択的硫酸化反応

第 13 節 D-Trehalose (31)の位置選択的硫酸化反応

次にさらに複雑な基質である二糖類の位置選択的硫酸化反応として D-trehalose (31)を用いて検討を行なった。D-trehalose (31)は、2つの α -グルコースが 1,1 - グリコシド結合した非還元性二糖である。対称化合物であるため硫酸化後の解析が容易と考え、D-trehalose (31)を位置選択的な硫酸化反応の基質として用いた(Scheme II-1-16)。しかしながら、D-trehalose (31)のような遊離二糖の位置選択的な硫酸化反応には2つの問題点がある。一つは D-trehalose (31)はヒドロキシ基を 8 つ有しているために特定の位置への硫酸化が格段に難しくなるという点、もう1つの問題点は D-trehalose (31)のような高極性化合物は有機溶媒への溶解性がきわめて低いために一般に化学変換が困難であるという点である。

まず、D-trehalose (31)に対して、1,2-DCE 中で 2.4 当量のフェニルボロン酸を用いて2つのグルコースの4位、6位ヒドロキシ基をマスキングしたのち、THF 溶媒中で硫酸化試薬と反応させた。フェニルボロン酸によるマスキングの過程では、反応開始時には D-trehalose (31)は 1,2-DCE に溶解せず白濁していたが、時間の経過とともに反応液は透明となりフェニルボロン酸エステルが形成されたと考えられる。その後、溶媒を THF に切り替えて硫酸化反応を試みたところ、D-trehalose (31)の2および2'位が硫酸化された目的化合物 32 が得られたものの、収率は単糖に比べて低く、硫酸化試薬および 1,2-ジメチルイミダゾールの当量数、溶媒検討を行ったが望ましい結果は得られなかった(Table II-1-7, entries 1~7)。そこで反応系中において硫酸化試薬が一部分解していると考え、硫酸化試薬を 2 回に分けて加えた。その結果、収率 53%と収率の向上がみられたものの(entry 8)、十分な反応の再現性が得られなかった。硫酸化試薬の開発者である Taylor らは、1,2-ジメチルイミダゾールを 4~6 時間かけて滴下することにより収率が向上することを報告している^{7d}。そこで著者は Taylor らの条件を参考に 1,2-ジメチルイミダゾールの DCM 溶液を 2 回にわけてそれぞれ 4 時間かけて滴下をして硫酸化反応を行ったところ、収率の向上をはかることができ、再現性を確認した(entry 9)。なお、未反応である原料は分液操作により水相へと除去できる。一方、entry 10 では 2 回にわけて加えず、はじめから 10.0 当量の 1,2-ジメチルイミダゾールの DCM 溶液を 4 時間かけて滴下することにより、再現性良く 2 および 2'位が硫酸化された目的化合物 32 を得ることに成功した。また、反応スケールを上げた場合(D-trehalose (31), 171.2 mg, 0.5 mmol)には、反応終了後、分液操作により 1,2-ジメチルイミダゾールを除去したのち、ピナコールを作用させボロン酸エステルを除去すると反応液から固体が析出する。そこでこれをろ取し、DCM で洗浄することで目的物を直接得ることが可能である。



Scheme II-1-16. D-Trehalose (**31**)の位置選択的硫酸化反応

entry	solvent	1,2-DMI (equiv)	TCE-SO ₃ -DMI (equiv)	time (h)	yield (%)
1	THF	3.0	3.0	24	32
2	THF	5.0	2.0	24	33
3	toluene	5.0	2.0	24	19
4	pyridine	5.0	2.0	24	14
5	DCM	5.0	2.0	24	33
6	DMF	5.0	2.0	24	trace
7	THF	8.0	4.0	24	12
8	THF	10 (5.0 + 5.0)	4.0 (2.0 + 2.0)	48 (24 + 24)	53
9	THF	10 (5.0 + 5.0) ^a	4.0 (2.0 + 2.0)	48 (24 + 24)	69
10	THF	10 ^a	4.0	24	63

a. 1,2-DMIのDCM溶液を4時間かけて滴下した

Table II-1-7. 溶媒および試薬の当量数の検討

第 14 節 位置選択的硫酸化反応と糖質の立体化学の関係性

糖質のフェニルボロン酸エステルに対する位置選択的な硫酸化反応において、硫酸基の導入の位置選択性が課題となる糖質にはヒドロキシ基の反応性に差異が存在することを著者の検討から明らかにすることができた。すなわち、このことは糖質の立体化学が硫酸化反応の反応性に大きく関係していることを示すものである。反応点であるヒドロキシ基に対して隣接している置換基がどちらか一方でもアキシアル位に配向している場合はその反応点となるヒドロキシ基の反応性は高く、また反応点であるヒドロキシ基に対して隣接している置換基がどちらもエクアトリアルに配向している場合はその反応点であるヒドロキシ基の反応性は低いことが明らかとなった* (Figure II-1-2)。

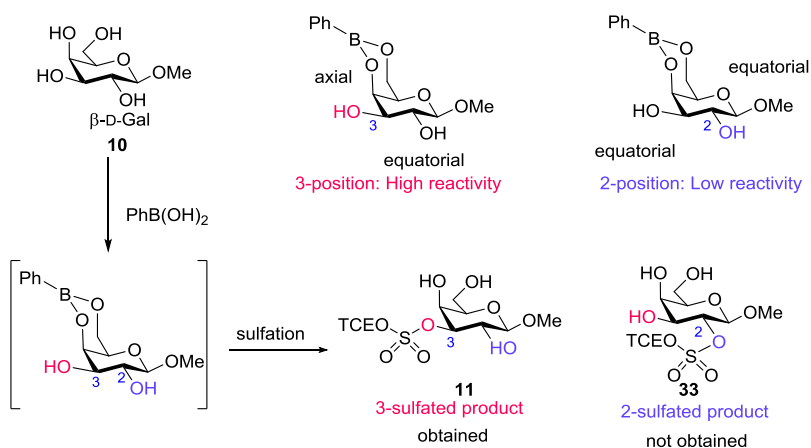
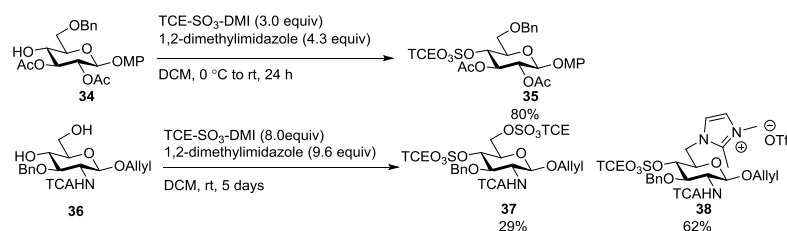


Figure II-1-2. 糖質の立体化学と硫酸化反応の関係

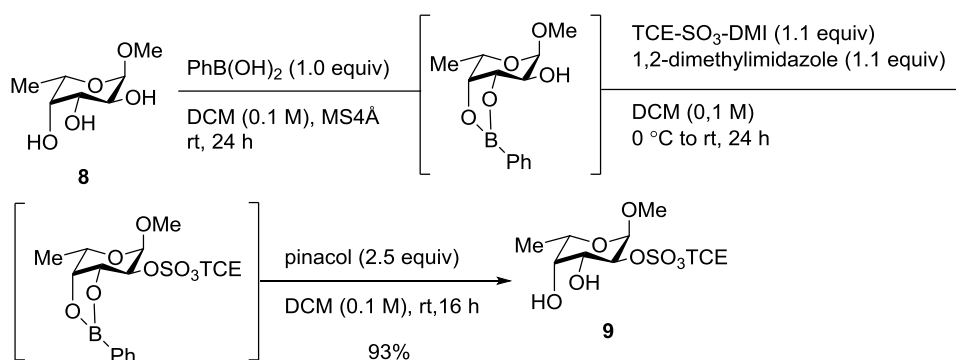
* 今回著者の行った糖質のボロン酸エステルに対する硫酸化反応は、Taylor ら⁷や田村ら¹⁵の報告に比べて、試薬の当量数が少ない条件においても良好に反応が進行するという特徴をもつ。Taylor らや田村らは反応点となるヒドロキシ基に隣接しているヒドロキシ基を立体的に嵩高い保護基で保護しているため試薬を過剰に使用したり、3~5 日と長時間の反応時間を要している。このため、硫酸基が脱離した副生成物が生じる結果、収率の低下につながると考えられる (Scheme II-1-17)。我々の反応では最小限のヒドロキシ基のみをマスキングして糖質の立体化学の違いに基づく反応性の差を利用しているため、試薬の当量数を抑えることができると考えている。



Scheme II-1-17. Taylor らおよび田村らの硫酸化反応の条件

第15節 Methyl- α -L-fucopyranoside (8)の one-pot 連続反応における位置選択的硫酸化反応

次にmethyl- α -L-fucopyranoside (8)を用いてone-pot連続反応による位置選択的硫酸化反応の可能性について検討を行った(Scheme II-1-18)。本手法は、一連の連続的な試薬の添加によって、methyl- α -L-fucopyranoside (8)に存在する3つの第二級ヒドロキシ基を区別して、結果的に2位ヒドロキシ基のみを位置選択的に硫酸化反応を可能とするものである。すなわち、methyl- α -L-fucopyranoside (8)に対してMS4 Å存在下に1.0当量のフェニルボロン酸を加えDCM中室温で撹拌したのち、1.1当量の1,2-ジメチルイミダゾールと硫酸化試薬を加えて硫酸化した後、さらに2.5当量のピナコールを順次加えることによって2位硫酸化糖9を極めて高い収率(93%)で得ることができた。反応途中で溶媒留去や分液操作を一切行うことなく、無保護糖から位置選択的に硫酸化糖が得られたことは、本反応の高い操作性を示すものである。上記のようなone-pot連続反応が可能となった重要な要因は、フェニルボロン酸が特定のヒドロキシ基のみとボロン酸エステルを形成するという性質をもつことに加えて、その際に酸や塩基などの他の試薬を必要としないことや副生するものが水のみであるという点である。このようなフェニルボロン酸エステル形成時の特性は、その後の反応における試薬と干渉しないために同一フラスコ内での連続反応を可能としている。また、ピナコールというジオールを小過剰用いるのみで室温中性条件のもとでボロン酸エステルを除去できることも極めて重要な点といえる。以上のように、このようなone-pot連続反応において、フェニルボロン酸はヒドロキシ基の"transient masking"として機能している^{10a}。

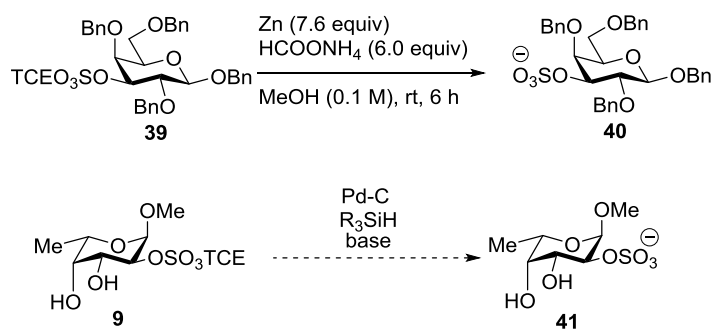


Scheme II-1-18. Methyl- α -L-fucopyranoside (8)の one-pot 硫酸化反応

第2章 硫酸化糖の新規脱保護法の開発

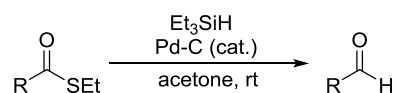
第1節 背景

Taylor らの開発した硫酸化試薬⁷を用いた硫酸化糖の合成は、硫酸基がトリクロロエチル基で保護されているために、得られた硫酸化糖の脂溶性が高い。このため、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる生成物の精製が容易なことや、さらなる硫酸化糖の化学変換が可能であるなど優れた特徴をもつ。しかしながら、硫酸基の保護基であるトリクロロエチル基の脱保護には大きな問題が残されている。開発者の Taylor らは過剰量の亜鉛とギ酸アンモニウムを用いて脱保護を行っているが、生成物となる硫酸化糖は水溶性であるために、これら大量の無機塩を除去するためにはたいへんな労力を必要とする。したがって、本法での遊離の硫酸化糖の大量合成は困難であると考えられる。Taylor らが論文中に報告しているトリクロロエチル基の脱保護に関する反応例^{7a}では、その他のヒドロキシ基が様々な疎水性の保護基で保護されている基質に限定されているため、反応液をセライトろ過し、濃縮後、残渣をそのまま順相のシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することが可能である。しかしながら、最終的に物質供給として求められるものは、すべてのヒドロキシ基が脱保護された硫酸化糖であることから、このような手法での精製法は限定的なものにすぎない。この問題を解決すべく無機塩及び水溶性の試薬を用いないトリクロロエチル基の脱保護反応の開発に着手した。具体的な条件としては触媒量の Pd-C と化学量論量のシランを用いた還元的なトリクロロエチル基の脱保護が可能ではないかと考えた(Scheme II-2-1)。



Scheme II-2-1. トリクロロエチル基の脱保護反応

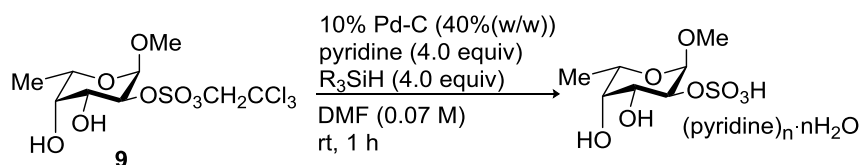
このようなトリクロロエチル基の脱保護にシラン還元を用いる例は知られていない。しかしながら、触媒量の Pd-C を用いたシラン還元反応の代表的な例としては、福山らによって 1990 年に報告されたもの¹⁶がある。本還元反応は穏和な条件下でチオエステルからアルデヒドへと変換できる反応であり、官能基選択性および基質一般性も高いことが知られている(Scheme II-2-2)。



Scheme II-2-2. 福山還元

第2節 Pd-C 触媒を用いたシラン還元反応における反応剤の検討

まずはじめに、還元剤であるシランの検討を行った(Scheme II-2-3)。なお、溶媒は基質や生成物の溶解性を考慮し DMF とし、塩基としてピリジンを用い、Pd-C は基質の質量に対して 40% w/w を用いることとした。最初に福山還元で一般的に用いられるトリエチルシランを 4.0 当量用いて硫酸化糖 **9** に対して反応を行ったが、このときトリクロロエチル基の脱保護反応は一部進行したものの、反応の再現性が乏しい結果となった。続いてトリイソプロピルシランおよびトリエトキシシランを用いた場合には、反応が進行せず原料を回収した。次にビス（ジメチルシリル）エーテル、ポリ（メチルヒドロシロキサン）を還元剤として用いた場合では反応の進行は認められたものの、副生成物が生成した。なお、生じた副生成物は目的物と同じ高極性物質であり、酢酸エチルと水との分液操作では水相に移行するため目的物との分離は困難であった。最終的にはジメチルフェニルシランを用いることで再現性良く定量的にトリクロロエチル基の脱保護反応が進行した。



Silane reagent (R_3SiH)

Et_3SiH : <75% (poor reproducibility)

$i\text{-}Pr_3SiH$, $(EtO)_3SiH$: no reaction

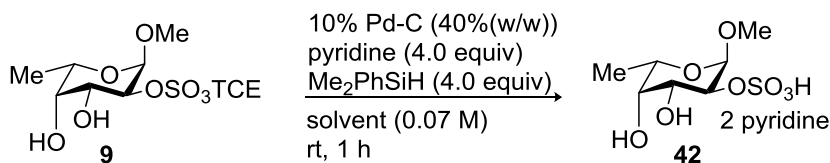
$(Me_2SiH)_2O$, $TMSO\text{-(}MeSiH\text{)}_n\text{-TMS}$: complex mixture of products

Me_2PhSiH : quant

Scheme II-2-3. シラン試薬の検討

第3節 Pd-C 触媒を用いたシラン還元反応における溶媒検討

次に溶媒の検討を行った(Table II-2-1)。Entry 1 の DMF 溶媒における反応は 1 時間で進行し定量的に目的の硫酸化糖を得ることができた。続いて entry 2 の MeOH 中においても反応は 1 時間で進行し、原料が TLC 上消失することが確認でき、収率 92% と高収率で硫酸化糖を得た。Entry 3 の MeCN においても反応は円滑に進行したが、 $^1\text{H-NMR}$ より副生成物が生じていることを確認した。Entries 4~6 では反応性が悪く原料が残存し、また entry 3 と同様に副生成物が生じていた。以上の結果より、溶媒は高極性溶媒である DMF または MeOH が適していると判断した。得られた生成物の構造を質量分析および $^1\text{H-NMR}$ により解析したところ、ピリジンが二分子付加していることが確認された。なお、このサンプルの凍結乾燥を繰り返し行ったが、ピリジンの付加している数は変化しなかった。したがって、この結果から硫酸化糖一分子に対してピリジンが二分子付加した形が安定であると考えた。



entry	solvent	SM / TM ^a (crude)	yield (%)
1	DMF	0 : 100	quant
2	MeOH	0 : 100	92
3	MeCN	0 : 100	< 99 ^b
4	THF	67 : 33	< 24 ^b
5	AcOEt	50 : 50	< 33 ^b
6	DCM	15 : 85	< 85 ^b

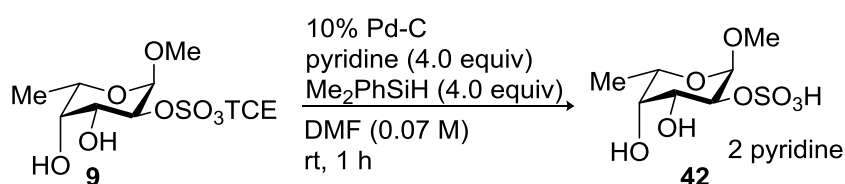
^a 粗生成物の $^1\text{H-NMR}$ より変換比を求めた

^b 副生成物を含む

Table II-2-1. 溶媒検討

第 4 節 Pd-C 触媒を用いたシラン還元反応における触媒量の検討

続いて Pd-C 触媒の触媒量の検討を行った(Table II-2-2)。Entry 1 では基質に対する質量比として 10% w/w、Pd 含有量として 2.4 mol% に触媒量を減らしたが反応は 1 時間で完結した。Entry 2 では entry 1 の 1/2 量においてもでも反応は円滑に進行することが確認できた。Entry 3 においては基質に対する質量比として 1% w/w すなわち Pd 含有量として 0.24 mol% に減らしても反応は 1 時間で進行し収率 95% で目的の硫酸化糖を得ることに成功した。このように、極めて少量の Pd-C を用いても再現性良く高収率でトリクロロエチル基を脱保護できる点は本反応の大きな特徴の 1 つである



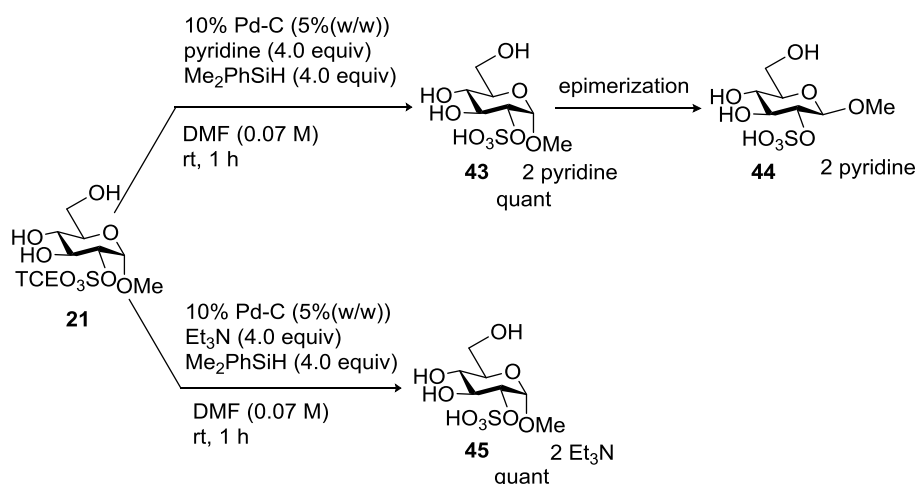
entry	Pd-C (% w/w)	Pd (mol%)	SM / TM (crude)	yield (%)
1	10	2.4	0 : 100	quant
2	5	1.1	0 : 100	95
3	1	0.24	2 : 98	95

Table II-2-2. Pd-C の触媒量の検討

以上の条件検討により、還元剤であるシランはジメチルフェニルシラン、塩基としピリジン、溶媒は DMF または MeOH、10% Pd-C の量は 5% w/w を最適条件としその他の硫酸化糖の脱保護について検討することとした。

第5節 硫酸化糖ピリジン塩の1位エピマー化について

まずはじめに2位ヒドロキシ基のみが硫酸化された methyl-2-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- α -D-glucopyranoside (**21**)を用いてトリクロロエチル基の脱保護反応を行った Scheme II-2-4)。その結果、反応は良好に進行し目的物である脱保護体 **43** を得ることができたが、**43** は時間の経過とともにアノマー位の OMe 基が α -グリコシドから β -グリコシドへとエピマー化を起こすことが観察された。この現象はピリジン塩の硫酸化糖は弱酸性を示すため、時間の経過とともに熱力学的に安定な β -グリコシドへとエピマー化を起こしたものと考えられた。そこで塩基をピリジンから塩基性の強いトリエチルアミンへと切り替えて脱保護反応を行った。その結果、トリエチルアミンを塩基としても反応は1時間で進行し目的とする硫酸化糖を定量的に得ることができた。また、トリエチルアミン塩の状態では長期間の保存においてもアノマー位のエピマー化は生じなかった[†]。以上の実験結果にもとづき、塩基としてトリエチルアミンを用いることとし、基質一般性を検討することとした。



Scheme II-2-4. 2-*O*-(2,2,2-Trichloroethyl)sulfo- α -D-glucopyranoside (**21**)のトリクロロエチル基の脱保護反応

[†] トリエチルアミン塩では水和物を形成しやすいために、理論収量より生成物の質量が大きくなる現象が見られた。しかしながら、凍結乾燥を数回繰り返すことにより水和水を除去することが可能である。

第 6 節 Pd-C 触媒を用いたシラン還元反応による基質一般性の検討

塩基をトリエチルアミンへと変更し、硫酸化糖の脱保護反応における基質一般性を確認した。その結果モノ硫酸化糖においては糖質の立体化学に影響することなく定量的に目的とする硫酸化糖を得ることができた。なお、イオン交換樹脂で処理することにより、吸湿性の低い物性の優れたナトリウム塩への変換が容易に行えることも確認している (Table II-2-5)。

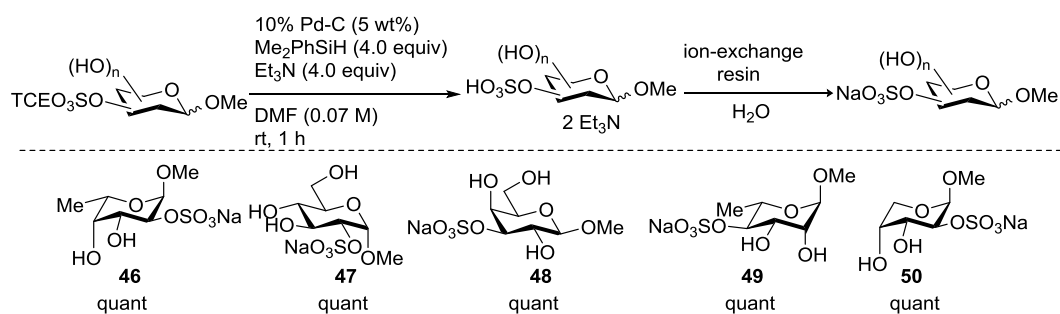
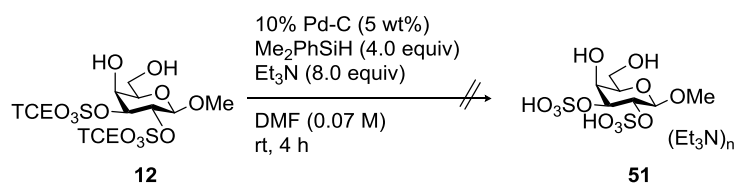


Table II-2-5. Pd-C 触媒を用いたシラン還元反応の基質一般性

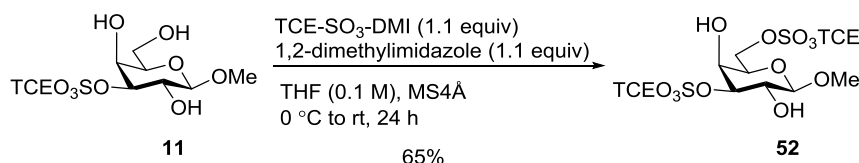
第7節 Pd-C 触媒を用いたシラン還元反応におけるビス硫酸化糖の脱保護反応の検討

次に、硫酸基が隣接するビス硫酸化糖を用いてモノ硫酸化糖に適用した条件による脱保護反応を行ったが、反応が複雑化し、目的物である硫酸化糖を得ることができなかった(Scheme II-2-5)。塩基および試薬の当量、溶媒、触媒量と様々な条件検討を行ったが、改善は見られなかった。このように反応が複雑化する要因は硫酸基が隣接して存在するためであるか否かを検証する目的で 3 位と 6 位が硫酸化された保護硫酸化糖を用いて脱保護反応を検討することとした。



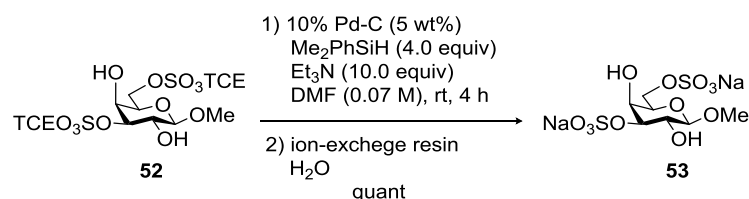
Scheme II-2-5. 隣接しているビス硫酸化糖のトリクロロエチル基の脱保護反応

先の結果から、methyl-3-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- β -D-galactopyranoside (**11**)を用いて、遊離の 6 位ヒドロキシに対し硫酸化反応を行い、硫酸基が隣接していないビス硫酸化糖の合成を行った(Scheme II-2-6)。溶媒として THF を用い、methyl-3-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- β -D-galactopyranoside (**11**)に対し、1.1 当量の 1,2-ジメチルイミダゾールと 1.1 当量の硫酸化試薬 TCE-SO₃-DMI を順に作用させた。その結果、収率 65%で 3, 6 位に硫酸化されたビス保護硫酸化糖 **52** を得ることができた。



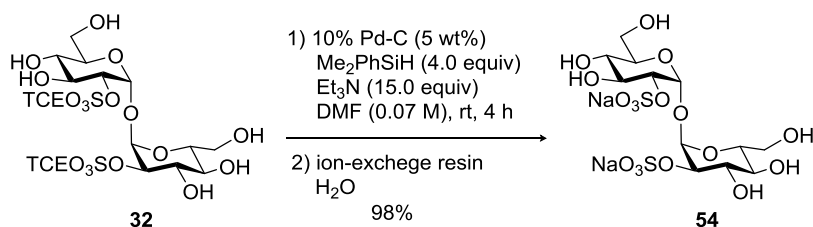
Scheme II-2-6. 3,6-ビス保護硫酸化糖 **52** の合成

得られた 3,6-ビス保護硫酸化糖 **52** に対してトリクロロエチル基の脱保護反応を行った(Scheme II-2-7)。その結果、隣接していないビス保護硫酸化糖に対しては本反応がきれいに進行し、定量的に目的とする硫酸化糖を得ることができた。以上の結果から本法は隣接しているビス保護硫酸化糖には適用できないが、隣接していないビス保護硫酸化糖には適用可能であることが明らかとなった。



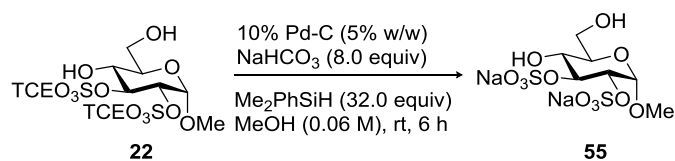
Scheme II-2-7. 隣接していないビス保護硫酸化糖のトリクロロエチル基の脱保護反応

以上の知見をもとに硫酸化された D- trehalose を用いてトリクロロエチル基の脱保護を行った(Scheme II-2-8)。その結果、反応は円滑に進行した。この結果から、立体的に混み合っていると思われるビス硫酸化二糖においても隣接していなければ本反応は適用可能であることが明らかとなった。



Scheme II-2-8. 2,2'-ビス保護硫酸化糖 trehalose のトリクロロエチル基の脱保護反応

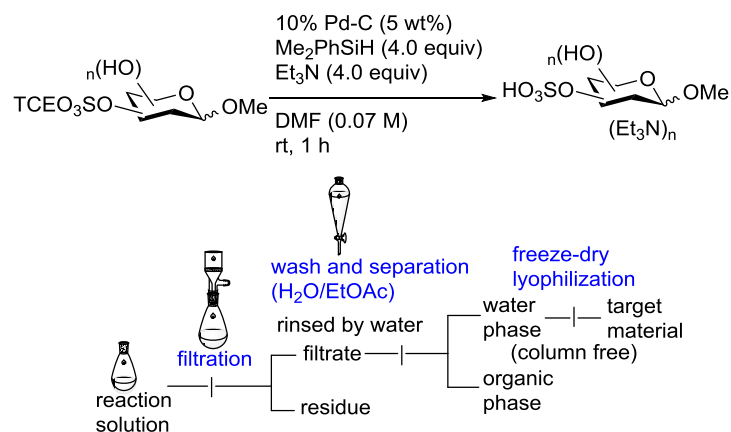
一方、隣接しているビス硫酸化糖の脱保護については、塩基として NaHCO_3 を用いることにより脱保護反応を行うことが可能であるが、 NaHCO_3 やジメチルフェニルシランを過剰に用いることが必要であり、無機塩を除去するためにはゲルろ過による精製を行なう必要がある(Scheme II-2-9)。



Scheme II-2-9. 隣接しているビス保護硫酸化糖のトリクロロエチル基の脱保護反応

第 8 節 Pd-C 触媒によるシラン還元反応の特徴

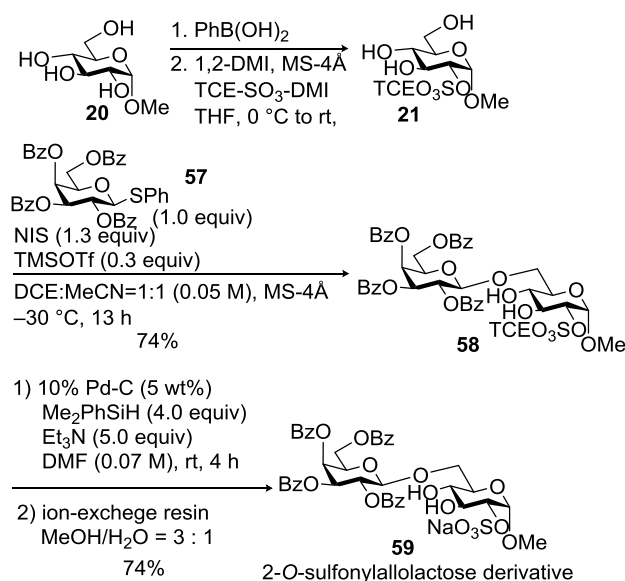
本反応の特徴は非水溶性の試薬を用いているため、簡便な操作のみで目的物である硫酸化糖を得ることが可能である。すなわち、反応終了後、ろ過により Pd-C を取り除き、酢酸エチルと水との分液操作により原料や還元剤であるジメチルフェニルシランを有機相に除去した後、水相を凍結乾燥することにより目的物である硫酸化糖を得ることができる(Scheme II-2-10)。



Scheme II-2-10. Pd-C 触媒によるシラン還元反応のプロトコール

第 9 節 2-Sulfonyllallolactose 誘導体の合成

我々の確立したフェニルボロン酸の分子認識を利用した位置選択的硫酸化法は無保護糖にトリクロロエチル基で保護された硫酸基を直接導入可能なため、遊離ヒドロキシ基を利用したさらなる化学変換が可能である(Scheme II-2-11)。すなわち、methyl- α -D-glucopyranoside (**20**)に対してフェニルボロン酸を用いた 2 位のヒドロキシ基の位置選択的な硫酸化を行い、methyl-2-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- α -D-glucopyranoside (**21**)を得たのち、これを糖受容体としてチオグリコシド **57** とグルコシル化反応を行うことで、収率 74% で二糖 **58** を得ることができた。続いて今回開発した新規トリクロロエチル基の脱保護反応を行うことで従来法である保護基の着脱を繰り返し行う方法論より従来法である糖質に複数あるヒドロキシ基に対し、保護基の着脱を繰り返し行う合成法に比べて短工程でグルコースの 2 位ヒドロキシ基を硫酸化した allolactose 誘導体 **59** の合成が可能となった。



Scheme II-2-11. 2-*O*-Sulfonyllallolactose 誘導体の合成

第3章 2,6-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (64)を用いた新規ジオールのプロテクト基の開発

第1節 背景

ボロン酸はホウ素原子上に二つのヒドロキシ基と一つの炭素置換基が組み込まれた化合物であり、通常 $\text{RB}(\text{OH})_2$ の一般式で表される。ボロン酸はオクテット則を満たしていないためにルイス酸性を示し、脱水して環状三量体無水物であるボロキシンを形成する(Figure II-3-1)。

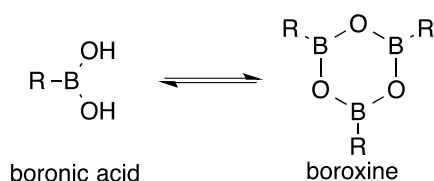
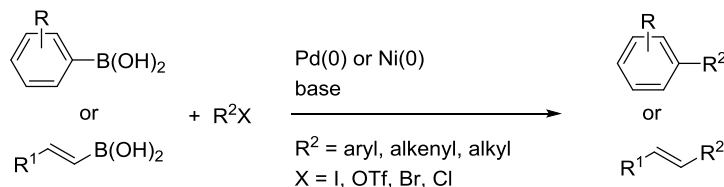


Figure II-3-1. ボロン酸からボロキシン形成

最初のボロン酸の合成およびその単離は 1860 年に Flankland ら¹⁷によって報告された。ジエチル亜鉛とトリエチルボラートを扱っているときに空气中で非常に不安定なトリエチルボランを得た。それを空气中に放置していると徐々に酸化されエチルボロン酸となった。

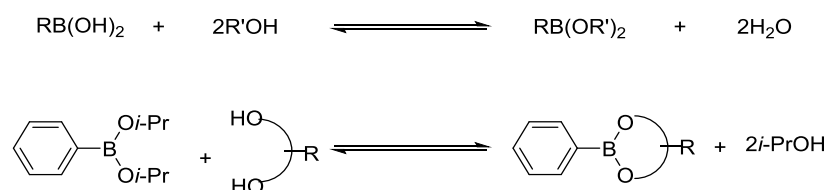
ボロン酸は、有機合成における反応基質や反応試剤として汎用されており、代表的な例として鈴木-宮浦カップリング¹⁸の主要な中間体である。これはボロン酸を用いる反応のうちで近年最も重要な発見の一つである。すなわち、有機ホウ素化合物と有機ハロゲン化合物をクロスカップリングさせる反応であり、原料となる有機ホウ素化合物は水や空气中に安定で取り扱いやすく、含水溶媒中でも反応が進行することや副生成物が水溶性で除去しやすく毒性も低いことなど実用上の利点が多い。そのため、実験室から工業スケールまで幅広く応用されている(Scheme II-3-1)。



Scheme II-3-1. ボロン酸を用いたカップリング反応

今回、筆者はボロン酸が有する特性を引き出し、新たな分子変換反応に応用することを目的として研究に着手した。

ボロン酸エステルの形成は Kuivila ら¹⁹ によって最初に報告された。彼らは水溶媒中でマンニトールやソルビトールのような糖アルコールや、カテコールやピナコールのような 1,2-ジオールとボロン酸を反応させることによってボロン酸エステルを得た。ボロン酸エステルはボロン酸とアルコールまたはジオールとの反応によって形成される(Scheme II-3-2)。この反応は平衡反応であり、正の反応速度が速い。さらに、ピナコールやピナンジオールのような嵩高いジオールを使うことによって逆反応を遅くすることができる。一方で、ボロン酸エステル形成反応は Dean-Stark 装置や乾燥剤 (MgSO₄、モレキュラーシーブスなど) を使用し、反応の副生成物である水の留去をすることによって反応を促進することができる。また、ボロン酸エステルはエステル交換反応によっても生成する。2-プロパノールのような小さいアルコール由来のジアルキルボラートにより大きいジオールを反応させることによってエステル交換が起こる。



Scheme II-3-2. ボロン酸エステルの形成

形成されたボロン酸エステルの安定性是对応するアルコールの種類に依存することが知られているが、一般に不安定であり通常に分液による後処理やシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製過程で分解する。Roy ら²⁰ はいくつかのボロン酸エステルを熱力学的安定性について、その序列化を行った(Figure II-3-2)。彼らは 2-フェニル-1,3,2-ジオキサボロランとジオールのエステル交換反応による生成物の組成比を重クロロホルム溶媒中で ¹H-NMR を測定することによってその熱力学的安定性を求めている。この実験結果から、ピナンジオールのような堅い骨格をもったジオール由来のボロン酸エステルが最も安定であり、6 員環を形成するエステルの方が対応する 5 員環のエステルよりも安定であることがわかる。これは B-O 結合を安定化させる要因として、エステルを形成する酸素の非共有電子対が影響し、大きな環の形成が最適な分子構造となるからであると彼らは考察している。

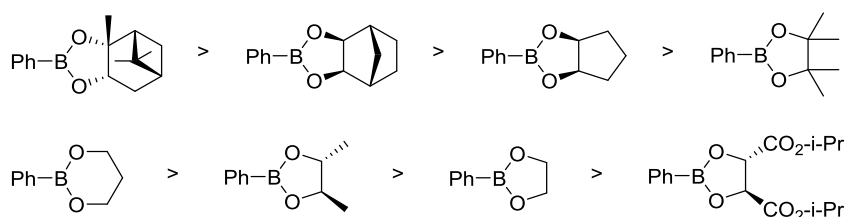
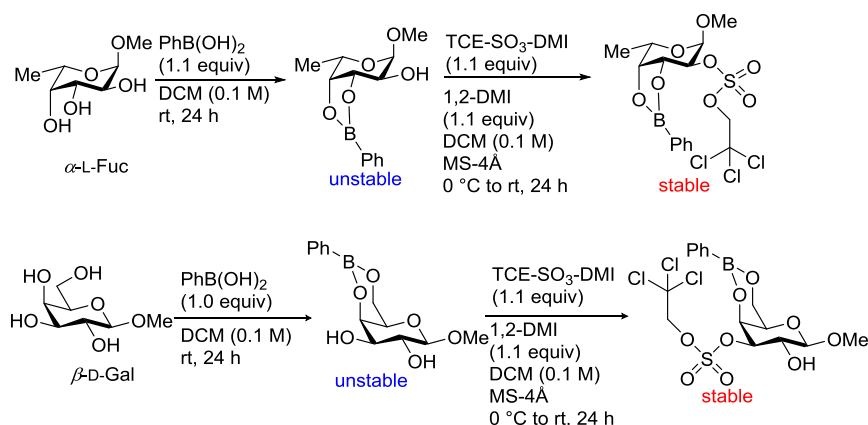


Figure II-3-2. ボロン酸エステルの安定性

このように、エステルを形成する環の大きさやその他の分子骨格によって安定性に差があることは知られているが、ボロン酸エステルは化学的に不安定であるために有機合成反応における利用価値は限定されていたのが現状である。

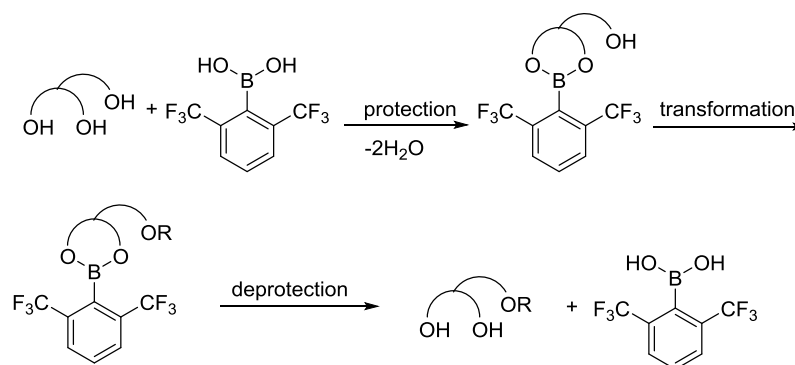
著者は第 1 章のボロン酸の特性を利用した位置選択的硫酸化反応の開発の研究途上で、生成物であるトリクロロエチル基で保護された硫酸基を導入したボロン酸エステル誘導体が極めて安定であるという興味深い知見を得ていた (Scheme II-3-3)。すなわちグリコピラノシドの *cis*-1,2-diol または 4, 6 位のヒドロキシ基上のボロン酸エステルは不安定であり、分液操作やシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製過程で容易に分解することが確認されていたが、トリクロロエチル基で保護された硫酸基を導入後ではボロン酸エステルが化学的安定性を獲得し、驚くべきことに分液操作やシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製においても分解することなく、ボロン酸エステルとして得ることができた。今回演者らは、前述のボロン酸エステルの安定化効果がボロン酸のホウ素原子とトリクロロエチル基の塩素原子との相互作用に起因するという仮説のもと、ホウ素原子の近接位にハロゲン原子を配置した芳香族ボロン酸の合成と対応するボロン酸エステルの安定性の検証、ならびにその保護基としての利用を目的として研究に着手した。



Scheme II-3-3. 塩素原子とホウ素原子の電氣的相互作用によるボロン酸エステルの安定化

第2節 研究計画

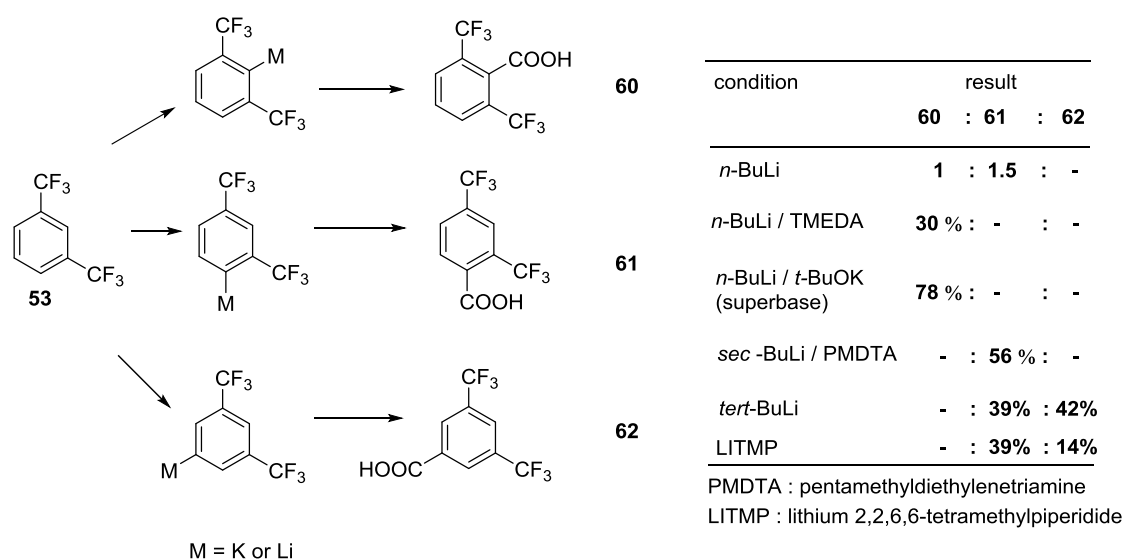
筆者は、塩素とホウ素原子との電子的相互作用による安定化という仮定にもとづき、同じハロゲン原子であり、塩素よりも化学的に安定でかつホウ素と高い親和性をもつフッ素原子においてもボロン酸エステルの安定化効果が期待できるのではないかと考えた。そこで著者はボロン酸エステルを安定化する因子としてトリフルオロメチル基のフッ素原子に着目した。このような仮説のもと、ホウ素原子の近接位にトリフルオロメチル基を配置した芳香族ボロン酸の合成と対応するボロン酸エステルの安定性が確認できれば、ヒドロキシ基の保護基として利用することが可能であると考えた。すなわち、アリールボロン酸で特定のジオールを保護したのちに、分子変換を行い、その後ボロン酸エステルを脱保護することで **Scheme II-3-4** に示すような分子変換ができるのではないかと考えた。このような我々が想定する反応では、ボロン酸エステル形成はその他の酸や塩基などの添加物を必要とすることがなく中性条件で目的とするヒドロキシ基の保護を行うことが可能である。またこの際に副生するのは水のみであることから、環境調和型の化学変換といえる。さらに、ボロン酸エステルの脱保護に関しても、ボロン酸エステルの交換反応が利用できれば、中性条件での脱保護が可能となる。もし、このようなジオールの保護基が開発できたならば、アセトニドなどに代表される酸性条件での導入及び脱保護を伴う環状アセタール系の保護基を補完するものとなることも期待できる。以上の点を踏まえて、演者は、有機ホウ素化合物の特性を踏まえた有用なジオールの保護基の開発の実現を目指した。



Scheme II-3-4. ボロン酸を保護基として用いた分子変換

第 3 節 2,6-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (64)の合成

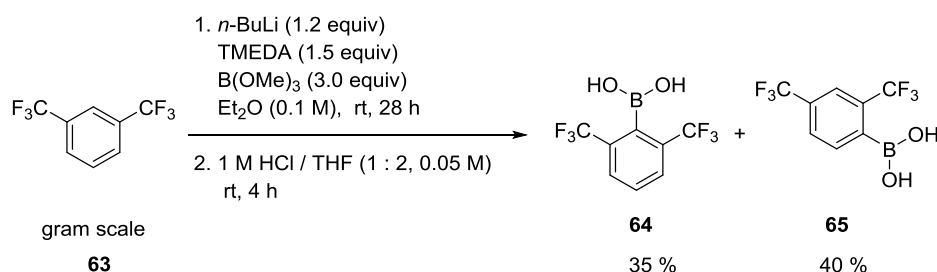
前述の仮説に基づき、フェニルボロン酸の 2, 6 位にトリフルオロメチル基をもつアリールボロン酸 **64** の合成を計画した。しかしながら、2,6-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid[‡] (**64**)の合成に関する文献情報は知られていなかったために、その合成法の確立に向けて取り組んだ。1990 年 Schlosser ら²¹ はスーパーベースと称される *n*-BuLi/*tert*-BuOK を用い、化合物 **53** の 2 位が位置選択的に脱プロトン化されることを報告している(Scheme II-3-5)。なお、メタル化条件に用いる反応試薬により生成時の位置選択性が大きく異なることもあわせて報告している。



Scheme II-3-5. Schlosser らによる位置選択的脱プロトン化の条件検討

[‡] 2,6-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (和光純薬, 1 g, 40640 円)は市販で買えるが非常に高価なため、安価で購入可能な 1,3-bis(trifluoromethyl)benzene (東京化成工業株式会社, 100 g, 5000 円)を用いて 2,6-ビス (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸の合成を試みた。

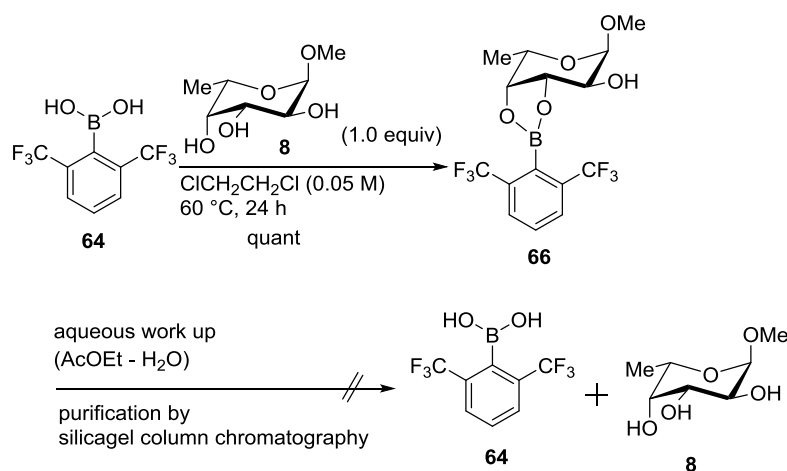
この文献を参考に、著者は 1,3-bis(trifluoromethyl)benzene (**63**)を原料とし、まずスーパーベースを用いボロン酸 **64** の合成を試みた。しかし、Schlosser らは調製した有機金属化合物を二酸化炭素で捕捉しているのに対し、我々はホウ素の導入を試みており、その違いからか目的とするボロン酸 **64** を得ることができなかった。次に筆者はリチオ化条件として、*n*-BuLi/TMEDA を用いたところ、目的とするボロン酸 **64** を収率 35% で得ることができ、本反応はグラムスケールでの合成が可能であった。なおこの際、位置異性体のボロン酸 **65** を 40% の収率で副生することが確認された(Scheme II-3-6)。位置選択性や目的とする 2,6-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (**64**)の単離収率には大きな問題を残しているが、安価な 1,3-bis(trifluoromethyl)benzene (**63**)から 1 工程で合成可能であることからひとまず本法により物質供給を行うこととした。



Scheme II-3-6. 位置選択的ホウ素導入反応

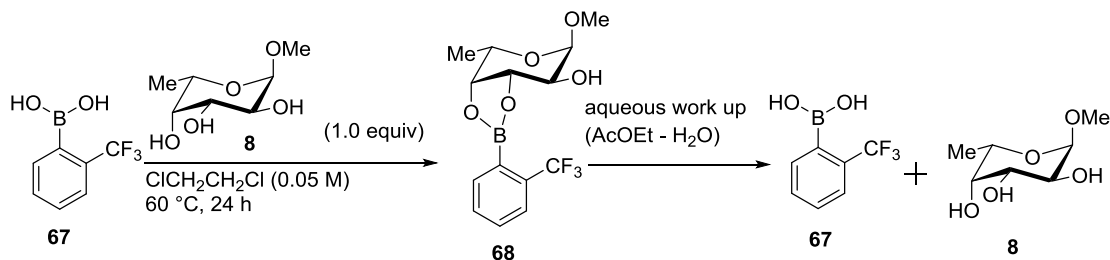
第4節 ボロン酸エステルの合成と安定性の検証

まずはじめに、フッ素原子とホウ素原子の相互作用によってもボロン酸エステルの安定効果が期待できるのではないかという仮説に基づき、合成した両オルト位にトリフルオロメチル基を組み込んだフェニルボロン酸**64**を用いて検討を行うこととした。ボロン酸**64**をmethyl- α -L-fucopyranoside (**8**)と反応させボロン酸エステル**66**を得た。ボロン酸エステル**66**の生成を $^1\text{H-NMR}$ により確認後、その安定性について検証を行った結果、当初期待した安定化効果が認められ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製に対して耐性を示し、生成物を定量的に単離することができた(Scheme II-3-7)。



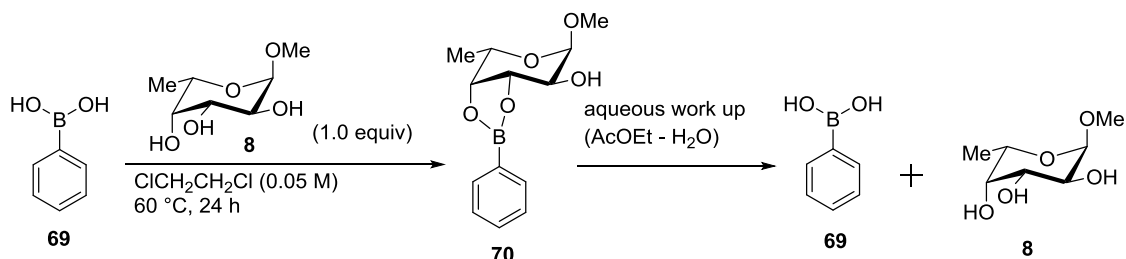
Scheme II-3-7. 2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸エステルの安定性の検証

次に、2-trifluoromethylphenylboronic acid (**67**)を用いて検討を行った。その結果、ボロン酸**67**とmethyl- α -L-fucopyranoside (**8**)との反応によって得られるボロン酸エステル**68**は通常の有機相/水相二相系の分液操作やシリカゲルTLC上で速やかに分解されることが明らかとなった。なお分液後、有機相からこのときボロン酸**67**が78%得られたことから、ボロン酸エステル**68**が加水分解されていることを確認した(Scheme II-3-8)。



Scheme II-3-8. 2-トリフルオロメチルフェニルボロン酸エステルの安定性の検証

さらに、対照実験として、phenylboronic acid (**69**)を用いて同様の実験を行ったところ、ボロン酸エステル**70**の安定性は乏しく、分液操作やシリカゲルTLC上で速やかに分解されることが明らかとなった。なお分液後、phenylboronic acid (**69**)が86%回収されることを確認している(Scheme II-3-9)。



Scheme II-3-9. フェニルボロン酸エステルの安定性の検証

以上の結果より、ホウ素原子の近接位の両オルト位のハロゲン原子がボロン酸エステルの安定化に寄与することが示唆された。現在のところ、ボロン酸**64**が対応するボロン酸エステルを安定化する理由は明らかとなっていないが、著者は五配位ホウ素化合物[§]がボロン酸エステル安定化する因子として働いている

[§] 1984 年、Martin ら²²は初めての五配位ホウ素化合物の合成について報告した。彼らは合成に関する知見の中で、ホウ素アキシアル位の空の p 軌道が隣接する 2 つのアルコキシドの非共有電子対に占有された三方両錐形構造であることを示している。この先駆的な研究の後、五配位ホウ素化合物に関する研究の進展はほとんどなかったが、最近になり広島大学の山本ら²³のグループによって様々なタイプの五配位ホウ素化合物を含むボロン酸エステルの合成が報告された。(Figure II-3-3)。

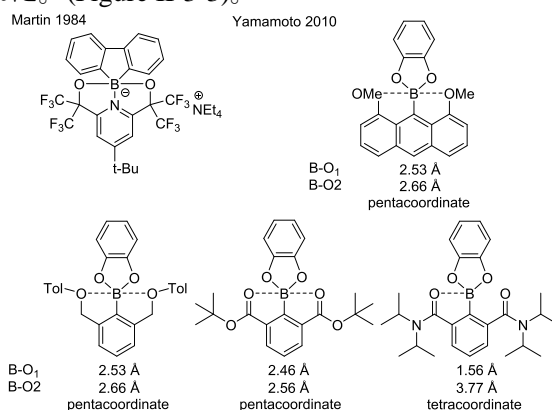


Figure II-3-3. 五配位ホウ素化合物

彼らは、Figure II-3-3に示すカテコールボロン酸エステルを合成し、そのX線結晶構造解析の結果から興味深い知見を得ている。すなわち、近接位に2つのエーテル酸素原子やエステルカルボニル基を有するカテコールボロン酸エステルが高い対称性を有し、2つのB-O結合間距離がvan der Waals 半径の和よりも短い五配位構造をとることを明らかにしている^{23c}。例えばアントラセン環を有するホウ素化合物ではそれぞれのB-O結合間距離が2.38、2.44 Åと報告されている。また、ベンゼン環にエーテル側鎖を組み込んだ分子ではB-O結合間距離

可能性を考えている。

今回合成したボロン酸 **64** は 2003 年 Stephanie ら²⁴ が X 線結晶構造解析を行っており、オルト位にトリフルオロメチル基を有するボロン酸が高い対称性を有し、2つの B-F 結合間距離がそれぞれの 2.63、2.62 Å であると報告している(Figure II-3-4)。これはホウ素原子とフッ素原子の van der Waals 半径の和である 3.38 Å よりも短いことから、ボロン酸 **64** のホウ素は五配位構造をとることが明らかにされている。したがって、対応するボロン酸エステルについても五配位構造をとることが推測され、これがボロン酸エステルの安定化に寄与していると我々は考えている。

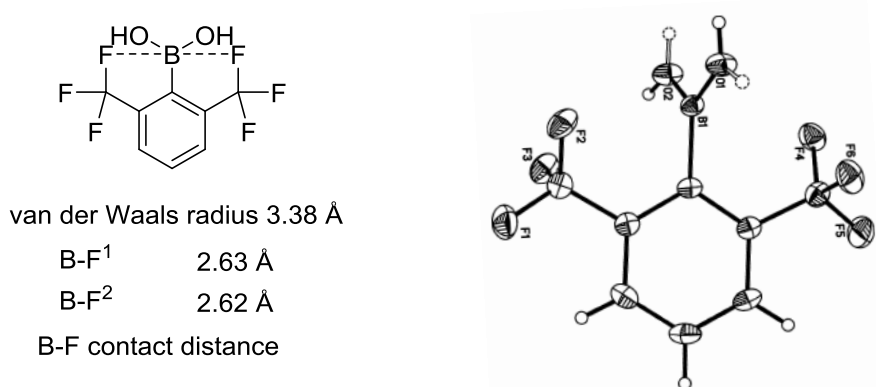


Figure II-3-4. 2,6-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acidのX線結晶構造解析

が約2.6 Å、嵩高い*tert*-ブチルエステルを組み込んだ分子では約2.5 Åであることが示されている。一方で、ジイソプロピルアミドを組み込んだボロン酸エステルでは、2つのB-O結合間距離がそれぞれ1.56、3.77 Åと大きく異なり、この結果から四配位構造をとることを明らかにしている。この理由について、山本らは、アミドカルボニルとホウ素が相互作用してB-O結合が形成される際に、イソプロピル基と芳香環の立体反発が生じるため、五配位構造が不利になるためであると考察している。

当研究室では、このことを背景に 5 配位ホウ素化合物の合成を試みた(Figure II-3-5)。その結果、対応するボロン酸エステルが安定化を受けるという期待する結果が得られている²⁵。

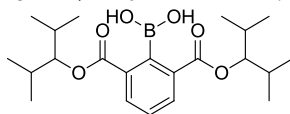


Figure II-3-5. 2,4-ジメチル-3-ペンチルタイプのエステルを有するボロン酸

第 5 節 トリオールを用いた1,3-ジオールの保護

ボロン酸エステルの形成はジオールの保護に相当する。ボロン酸**64**が対応するボロン酸エステルを安定化することが明らかになったため、ジオールの保護基としての利用について検討を行うこととした(Figure II-3-6)。

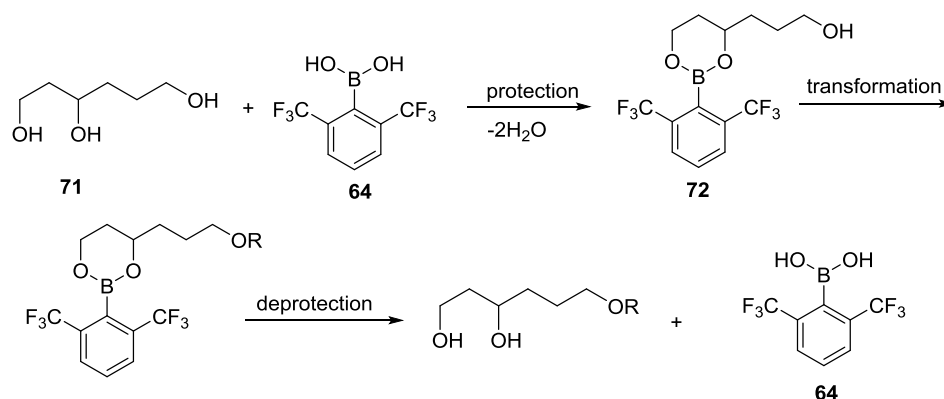
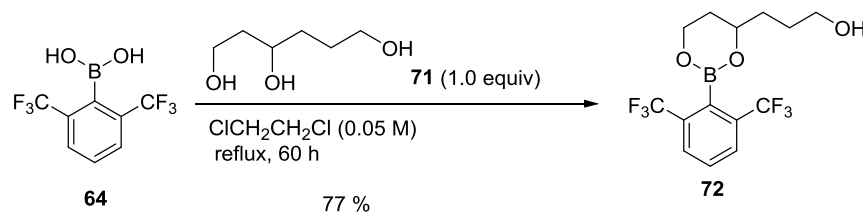


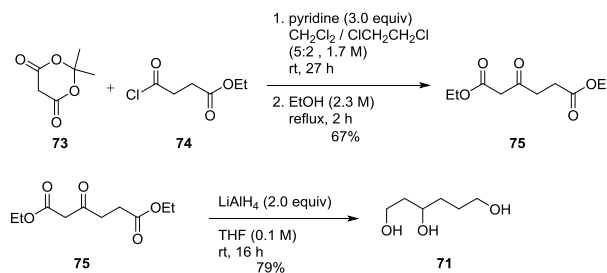
Figure II-3-6. ジオールの保護基としての利用

分子内にヒドロキシ基を3つ有する1,3,6-hexatriol (**71**)**をモデル基質として用い、ボロン酸**64**との反応を行った。その結果、1,3-ジオールと反応した6員環ボロン酸エステル**72**が77%の収率で得られた(Scheme II-3-10)。



Scheme II-3-10. ボロン酸エステルの合成

トリオール71**²⁶は文献に従い、調製した。meldrum's acid (**73**)と酸クロライド**74**との反応によりβ-ケトエステル**75**を合成した。その後、水素化アルミニウムリチウムの還元によってトリオール**71**を79%の収率で得た(Scheme II-3-11)。

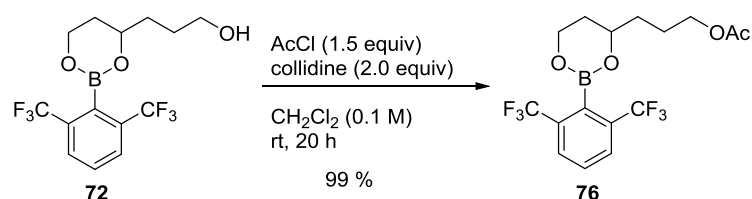


Scheme II-3-11. 1,3,6-hexatriol (**71**)の合成

第 6 節 官能基変換の検討

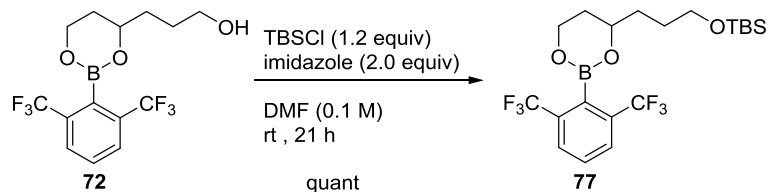
ボロン酸**64**と1,3,6-hexatriol (**71**)から調製したボロン酸エステル**72**が一般的な有機合成反応における様々な反応条件に耐性を示し、保護基として利用可能か否かを検討すべく第一級ヒドロキシ基の官能基変換を検討した。

はじめに塩化アセチルを用い塩基としてコリジン存在下アセチル化を行った。その結果99%の高収率で生成物**76**が得られた(Scheme II-3-12)。また、後処理で塩酸 (1 M in H₂O)を用いていることからボロン酸エステル**72**が酸性条件下でも分解せずに安定であることがわかった。



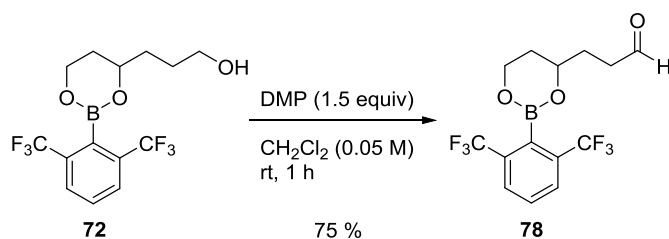
Scheme II-3-12 アセチル化の反応

シリル化について、DMF溶媒中塩基としてイミダゾールを用い、TBSClを作用させた結果、生成物**77**が定量的に得られた(Scheme II-3-13)。



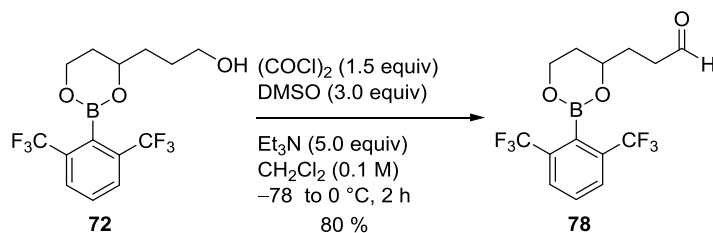
Scheme II-3-13. シリル化の反応

次に酸化反応について検討を行った。Dess-Martin酸化を行った結果、アルデヒド**78**が収率75%で得られた(Scheme II-3-14)。また、後処理で飽和NaHCO₃水溶液を用いていることからボロン酸エステル**72**が塩基性条件下でも安定であることがわかった。



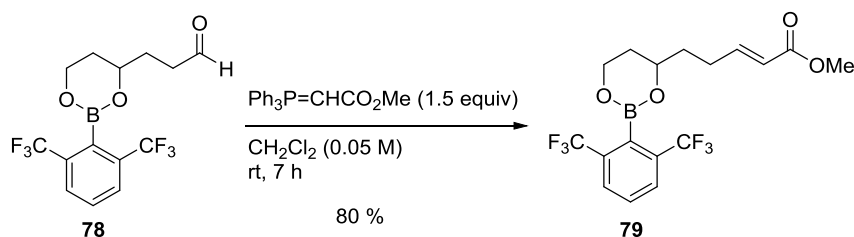
Scheme II-3-14. Dess-Martin反応による酸化反応

また Swern 酸化反応についても円滑に進行しアルデヒド **78** が 80%の収率で得られた(Scheme II-3-15)。



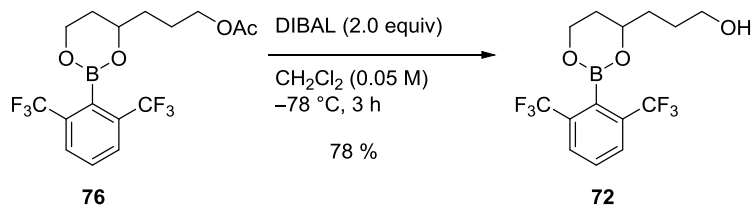
Scheme II-3-15. Swern酸化による酸化反応

次に Wittig 反応による増炭反応を試みた。上記の反応で得られたアルデヒド体 **78** を基質に(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸メチルと反応させ、 α , β -不飽和エステル **79** を 80%の高収率で得ることができた(Scheme II-3-16)。



Scheme II-3-16. Wittig反応による増炭反応

最後に、Scheme II-3-12で得られたアセチル化体**76**を用い、水素化ジイソブチルアルミニウムを用いた還元反応を行った。その結果、ボロン酸エステル**72**を 75%の収率で得ることができた。ボロン酸エステル**72**が還元条件下でも分解せず安定であることがわかった(Scheme II-3-17)。



Scheme II-3-17. DIBALによる還元反応

以上のようにアセチル化、シリル化、酸化反応、還元反応、Wittig 反応について有機ボロン酸エステル部位が分解することなく、良好な収率で反応が進行したことから、ボロン酸エステル **72** が一般的な有機合成反応における各反応条件に耐性を示すことが確認された。またいずれも通常のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製が可能であった。

第7節 2,6-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (64)を用いた 血管新生阻害作用をもつ天然有機化合物 80 の合成計画

本研究の応用の一環として、キク科の植物 *Microflossa pyrifolia* から単離・構造決定されたエントリイン骨格を有する天然有機化合物 **80**^{27a}(Figure II-3-7)の合成を試みた。なお化合物 **80** は血管新生阻害活性^{27b}を有することが知られている。合成計画としては、1,3,6-hexatriol (**71**)に対してボロン酸 **64** を作用させたボロン酸エステル **72** を用いて酸化反応を行いアルデヒド体 **78** へと変換し、高井反応、Stille カップリング、ボロン酸エステル脱保護反応を行うことで目的とする血管新生阻害物質 **80** が得られると考えた(Scheme II-3-18)。

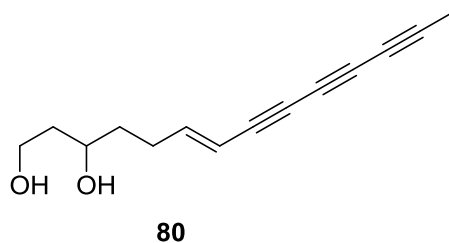
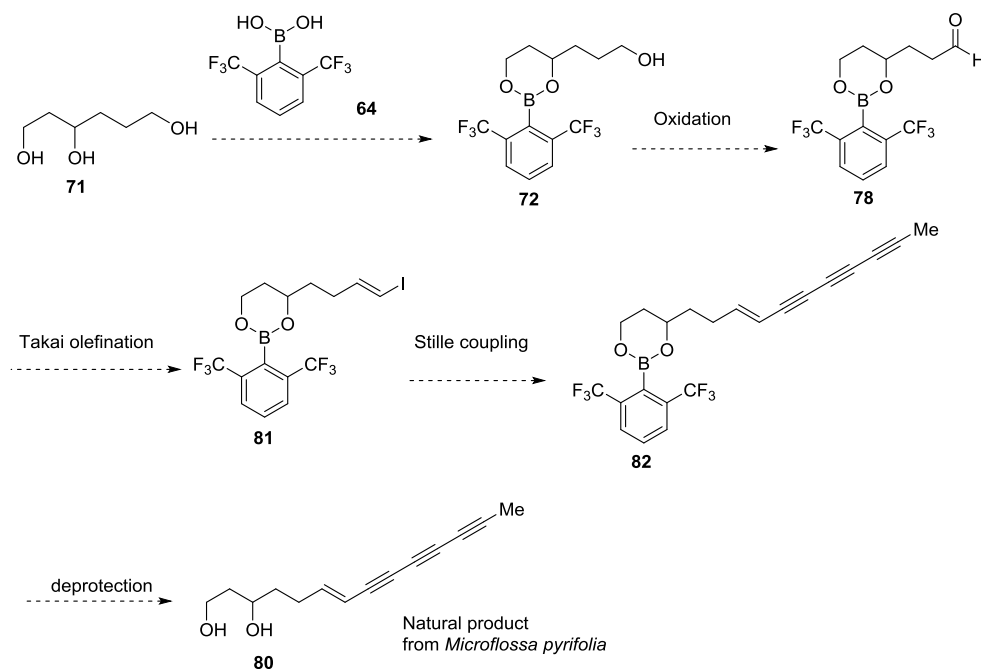


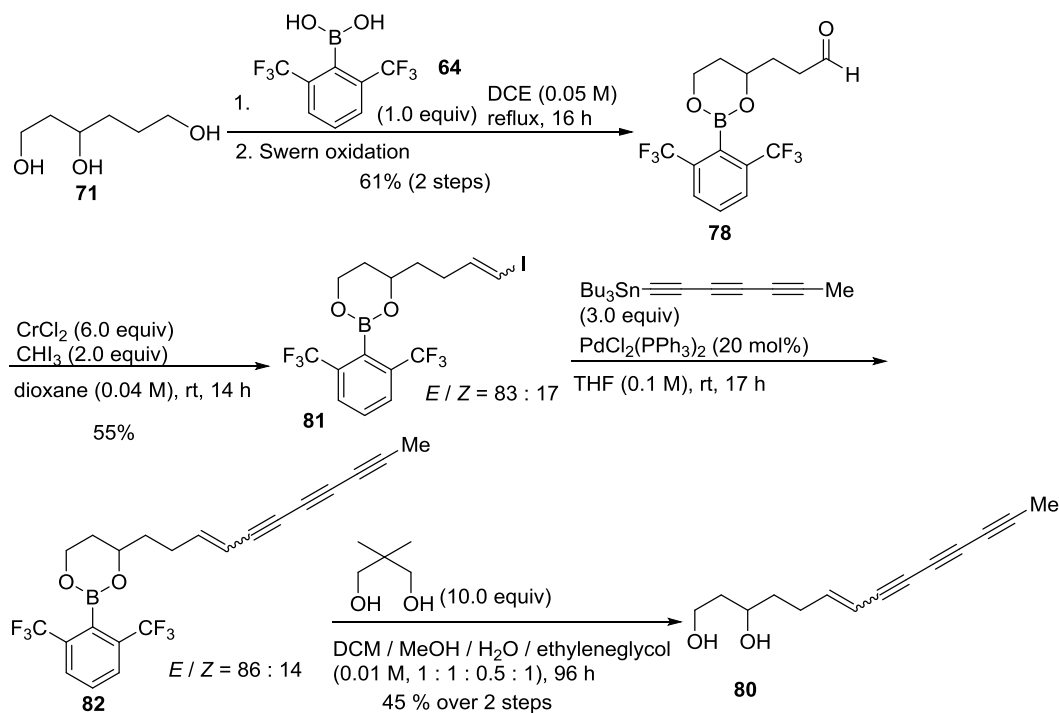
Figure II-3-7. エントリイン骨格を有する天然物



Scheme II-3-18. 血管新生阻害作用をもつ天然有機化合物**80**の合成計画

第 8 節 2,6-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (**64**)を用いた 血管新生阻害作用をもつ天然有機化合物 **80** の合成

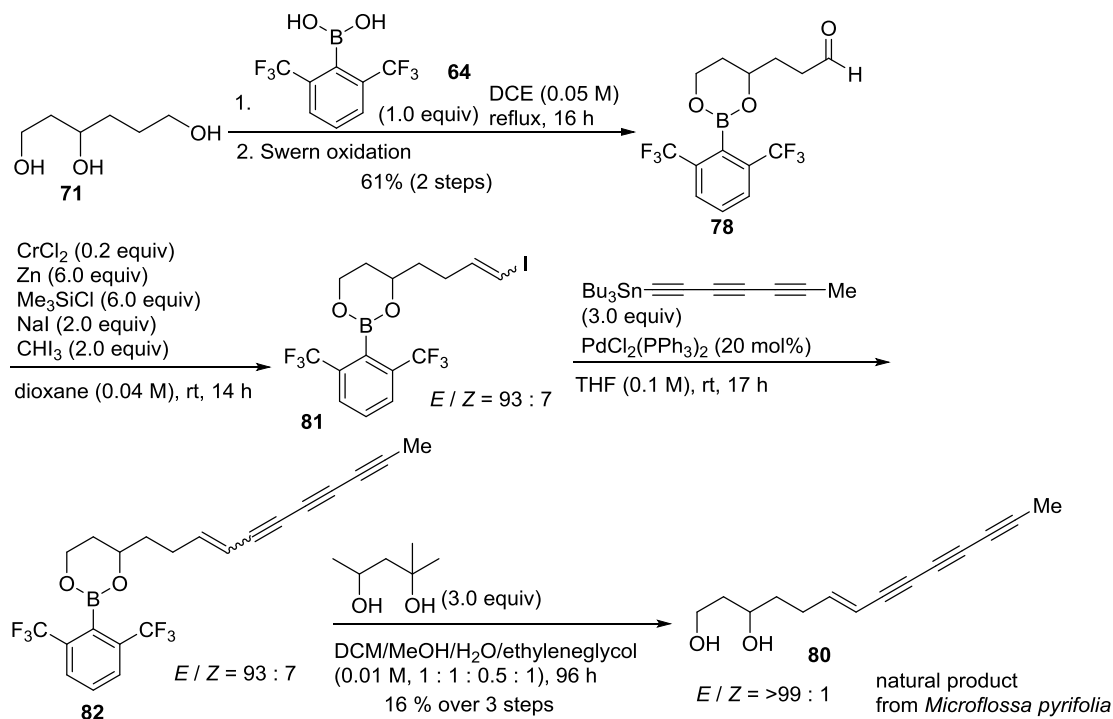
最初に前述のアルデヒド体 **78** を用いて 6 当量の CrCl_2 と 2 当量のヨードホルムを用いた高井反応を試みた。その結果、収率 55%、 $E/Z = 83 : 17$ の選択性で目的のビニルヨード **81** を得た。続いて、得られたビニルヨードとトリアルキニルスズとの Stille カップリング反応を行い、エントリイン骨格をもつ化合物 **82** を得た。最後にボロン酸エステル交換反応^{††}を行うことで 2 工程収率 45% で目的物である血管新生阻害物質 **80** へと変換することができた。しかしながら、本合成経路では高井反応の際に副生する Z 体由来の生成物を分離することができなかった(Scheme II-3-19)。



Scheme II-3-19. 高井反応及びStilleカップリング反応を用いた化合物**80**の合成

^{††} 脱保護条件の検討においては第 4 章のセミノリピドの短工程全合成で詳細を述べる。

E 体の選択性を向上させる目的で、1999 年高井らによって報告された触媒量の塩化クロム(II)を用いる条件での高井反応²⁸を行った。すなわち、0.2 当量の塩化クロム(II)に亜鉛、クロロトリメチルシラン、ヨウ化ナトリウム、ヨードホルムを加えることで、ビニルヨージド **81** を *E/Z* = 93 : 7 の良好な選択比で得ることができた。しかしながら、このとき副生成物としてビニルクロロ体が副生し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行っても目的物と分離することができなかった。そのためにこれら混合物の状態です *Stille* カップリングを行ない、その後シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで未反応のビニルクロロ体を分離した。最後にボロン酸エステルの脱保護を行いエントリイン骨格を有するボロン酸エステル **82** を高い純度で得ることができた。なお前述の Scheme II-3-19 のボロン酸エステル交換反応で 2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオールを共存させ脱保護を行っていたが、後処理後に一部逆反応が起り、再度ボロン酸エステル **82** が形成されることが観察された。そこでボロン酸エステルの脱保護の際に反応系中に、よりかさ高い 2-メチル-2,4-ペンタンジオールを共存させ、遊離したアリールボロン酸を安定な 2-メチル-2,4-ペンタンジオールのエステルとして捕捉することとした。その結果、逆反応を完全に抑制することができ、また、カラム精製において *E* 体の得ることができ、アルデヒド **78** から 3 工程総収率 16%で血管新生阻害物質 **80** の合成を達成した(Scheme II-3-20)。



Scheme II-3-20. 血管新生阻害作用をもつ天然有機化合物**80**の合成

第4章 Seminolipid (83)の短工程全合成

第1節 硫酸化糖脂質の背景

Seminolipid (**83**, Figure II-4-1)は1973年に石塚ら²⁹によって単離構造決定されたD-ガラクトースの3位ヒドロキシ基にのみが硫酸化され、1位にグリセロ脂質が β 結合した化学構造を有する硫酸化糖脂質である。セミノリピドは哺乳類の精子中の全糖脂質の90%を占め、主に精子表面に分布することから受精のメカニズムに関与すると考えられている。また、セミノリピドは精母細胞の初期に盛んに生合成され、精子形成における減数分裂の進行や性感染症に関与することが明らかとなっている³⁰。

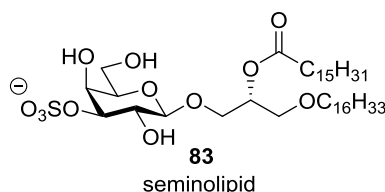
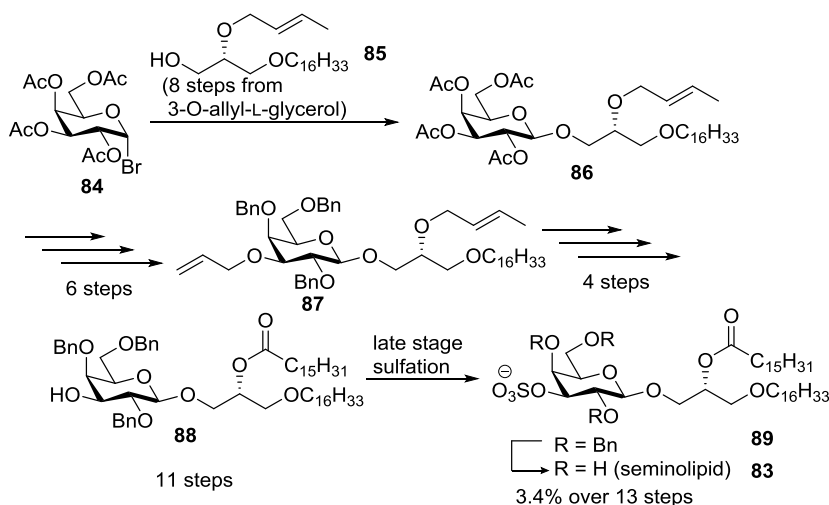


Figure II-4-1. 硫酸化糖脂質セミノリピドの構造

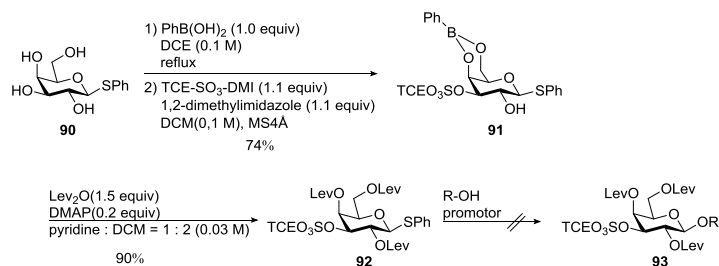
Seminolipid (**83**)の最初の化学合成の報告例は1978年 Gigg によるものであるが、従来の方法での位置選択的な硫酸化法³¹、すなわち保護基の着脱を繰り返して目的とするヒドロキシ基に硫酸化反応を行なう方法をとっているために、多段階の反応工程を要する経路となっている(Scheme II-4-1)。すなわち、Gigg は bromo- α -D-tetraacetylgalactopyranoside (**84**)に対して脂質部位 **85** を導入した後、6工程をかけて3位ヒドロキシ基のみがアリル基で保護されている中間体 **87** を合成している。その後さらに4工程かけて保護基の着脱、脂質部位の構築を行い硫酸化反応前駆体 **88** を合成したのち、硫酸化を行い、保護基を脱保護することによって13工程総収率3.4%で seminolipid (**83**)の合成を達成している。しかし、Gigg の合成は硫酸化反応前駆体 **88** を得るまでに11工程が必要なことや、硫酸化反応を合成最終段階で行っているために多様な誘導体合成には不向きな合成ルートであると考えられる。



Scheme II-4-1. Gigg の合成経路

以上のような **Gigg** の合成における問題を解決すべく、今回著者は位置選択的硫酸化反応の応用例としセミノリピドの全合成に着手した^{††}。

^{††}当研究室は、Scheme II-4-2 に示す合成計画によるセミノリピドの全合成を目指した。具体的には、phenylthio- β -D-galactopyranoside (**90**)の位置選択的硫酸化によって得られる硫酸化糖 **91** にアシルグリセロール部位を導入することにより合成可能であると考えて検討を行ったが、セミノリピドの合成には至らなかった。

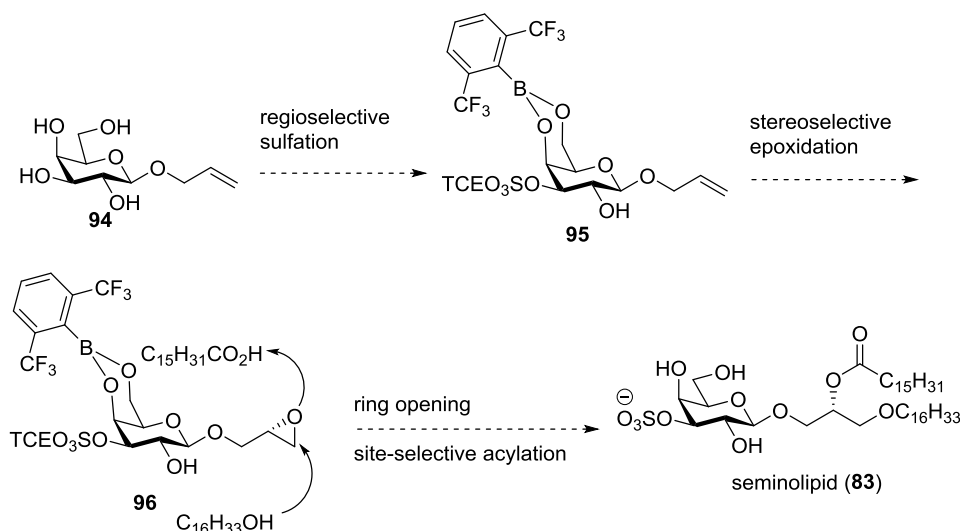


Scheme II-4-2. チオフェニル糖からのセミノリピドの合成

すなわち、無保護のチオ糖にフェニルボロン酸を作用しボロン酸エステルを形成後、硫酸化反応を行った。その結果、3 位ヒドロキシ基のみが硫酸化された硫酸化糖 **91** が 74% の良好な収率かつ完璧な位置選択性で得ることができた。本結果は、チオ糖を基質とする位置選択的硫酸化反応の初めての成功例である。次に、2,4,6 位をレブリノイル基で保護した化合物**92**へと導いた後、グリコシド化を検討したが、いずれの場合にも良好な結果は得られなかった(Scheme II-4-2)³²。そこで筆者は合成計画について再考し、アリルグリコシドからの合成経路へと変更した。

第2節 Seminolipid (83)の合成計画

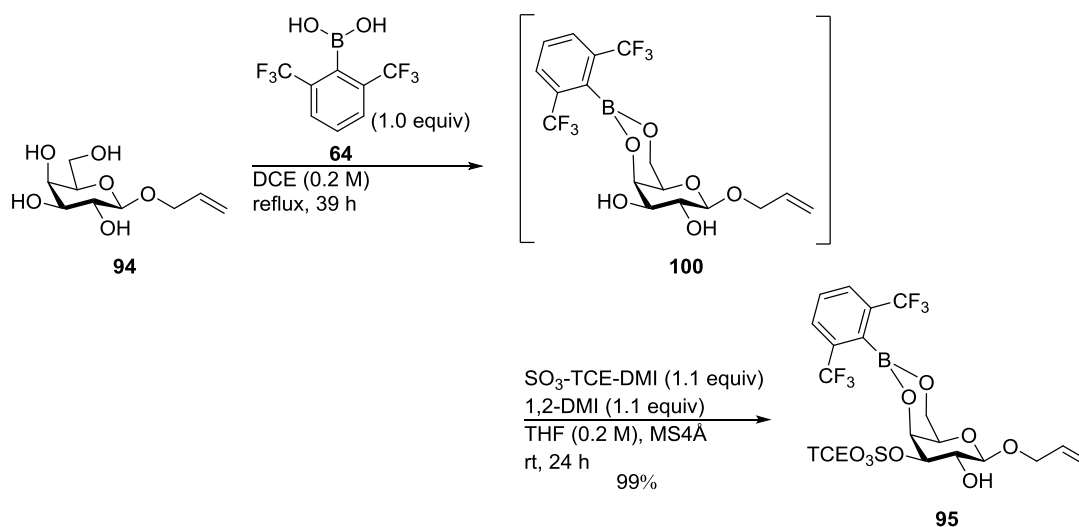
筆者らは Scheme II-4-3 に示す合成計画を立案し、seminolipid (**83**)の全合成研究に着手した。すなわち、allyl- β -D-galactopyranoside (**94**)を出発原料とし、アリールボロン酸を作用させ、4,6位のヒドロキシ基を保護した後、位置選択的硫酸化反応によって硫酸化糖 **95** を合成する。その後、立体選択的エポキシ化を行った化合物 **96** にエポキシドの位置選択的開環、位置選択的アシル化を順次行いアリールボロン酸およびトリクロロエチル基の脱保護を行うことによってセミノリピド (**83**)を合成することを計画した(Scheme II-4-3)。なお、本合成経路はエポキシ体を中間体とするために、合成の後半での段階的な長鎖アルキル基及び長鎖アシル基の導入が可能である。したがって、多様な非天然型の硫酸化糖脂質誘導体が合成可能となりうる。なお、本合成計画において、エポキシ化の立体選択的導入およびアシル基の位置選択的導入の成否が、合成を達成するための鍵となる。



Scheme II-4-3. seminolipid (**83**)の合成計画

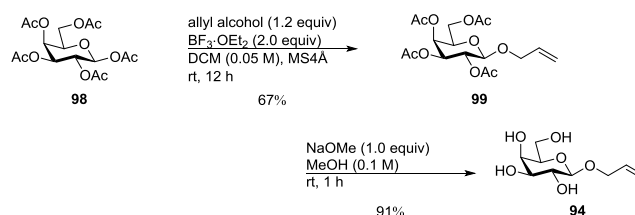
第3節 アリル無保護糖の位置選択的硫酸化反応

化合物 **94**^{§§}と 2,6-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (**64**)をアルゴン雰囲気下ジクロロエタン中加熱還流下で 39 時間攪拌し、4,6 位のヒドロキシ基を保護したボロン酸エステル **100** へと変換した。次いで、1,2-ジメチルイミダゾールと硫酸化試薬 TCE-SO₃-DMI を THF 中にて室温で 24 時間作用させた。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離、精製し、3 位のヒドロキシ基のみが硫酸化されたモノ硫酸化糖 **95** をほぼ定量的に得た(Scheme II-4-4)。



Scheme II-4-4. allyl-β-D-galactopyranoside (**94**)の位置選択的硫酸化反応

^{§§} Allyl-β-D-galactopyranoside (**94**)の調製は文献記述の方法³³に従った。はじめに、penta-O-acetyl-β-D-galactopyranoside (**98**)と allyl alcohol との反応を行った。すなわち両者をジクロロメタン溶媒中 BF₃・OEt₂ 存在下室温で 12 時間攪拌することでアリルガラクトピラノシド **99** を収率 67%で得た。次いで、化合物 **99** と NaOMe をメタノール中室温で 1 時間攪拌後、中性になるまで DowexH⁺を加えろ過したろ液を濃縮することで、テトラオール **94** を収率 91%で得ることができた(Scheme II-4-5)。



Scheme II-4-5. Allyl-β-D-galactopyranoside (**94**)の合成

第4節 ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸エステルの脱保護の検討

セミノリピドの合成を進めるに先立ち、合成終盤のボロン酸エステルの脱保護条件についてボロン酸エステル **95** を用いてあらかじめ検討することとした (Figure II-4-6)。

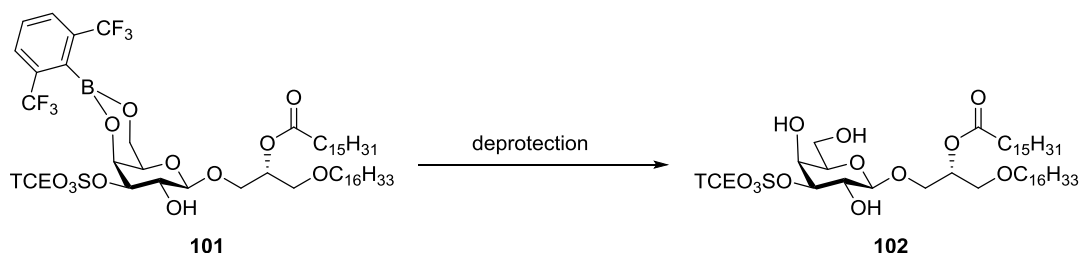
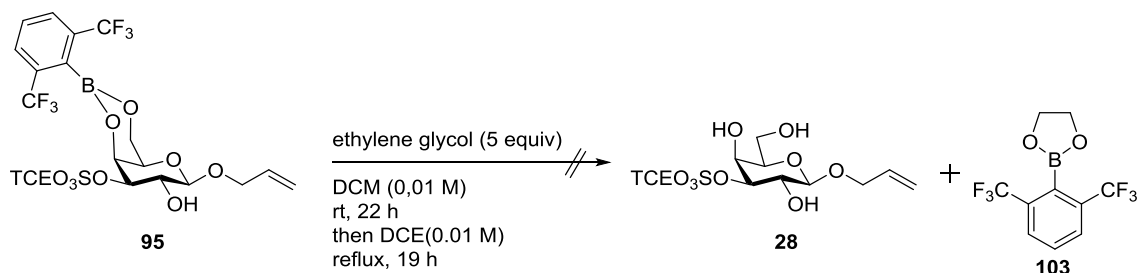


Figure II-4-6. ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸の脱保護

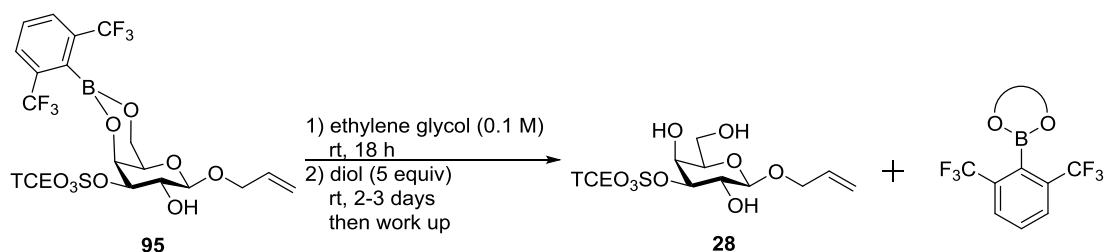
最初にボロン酸エステル **95** を 5 当量のエチレングリコール存在下にてジクロロメタン中にて室温で 22 時間攪拌したが TLC 上で変化が見られなかった。そこで溶媒をジクロロエタンに切り替え、加熱還流下で 19 時間攪拌したが TLC 上で変化が見られなかった (Scheme II-4-7)。



Scheme II-4-7. エチレングリコールを用いたビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸の脱保護の条件

そこでエチレングリコールを溶媒として用いることとした。その結果、ボロン酸エステル **95** に過剰量のエチレングリコールを作用させるとエステル交換反応が進行し、化合物 **95** のボロン酸エステルが脱保護されることがわかった。この際にボロン酸はボロン酸エチレングリコールエステル (**103**)へと変換される。しかし、エチレングリコールのボロン酸エステルは化学的反応性が高く、後処理の段階で一部、硫酸化糖 **28** とのエステル交換反応が再度進行し、再び原料 **95** に戻るといった問題が生じることも同時に明らかとなった。そこでこのような逆反応を抑制する目的でボロン酸エチレングリコールエステル (**103**)を化学的に安定なボロン酸エステルへ反応系中でさらに変換することを意図して、様々な

ジオールの添加効果を検討した(Scheme II-4-8, Table II-4-1)。操作としては、ボロン酸エステル **95** を溶媒のエチレングリコールと反応させたのちジオールを添加し(Figure II-4-3)、数日後、ジクロロメタンと水の分液により過剰なエチレングリコールを水相に除去し、有機相を濃縮した(Figure II-4-2)。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより分離、精製を行った。



Scheme II-4-8. ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸エステルの脱保護の条件

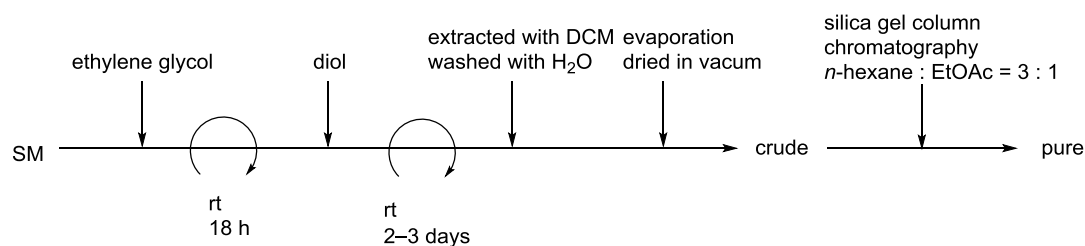


Figure II-4-2. ボロン酸エステル脱保護の実験操作

entry	diol	(原料 95 : 脱保護体 28)	result
1	-	100 : 0	reversible reaction
2	2,2-dimethyl-1,3-propanediol	0 : 100	irreversible reaction
3	glycolic acid	10 : 90	reversible reaction
4	DL-tartaric acid	35 : 65	reversible reaction
5	DL-malic acid	79 : 21	reversible reaction
6	citric acid	22 : 78	reversible reaction
7	pinacol	34 : 66	reversible reaction
8	2-methyl-2,4-pentanediol	0 : 100	irreversible reaction

Table II-4-1. 脱保護の条件検討

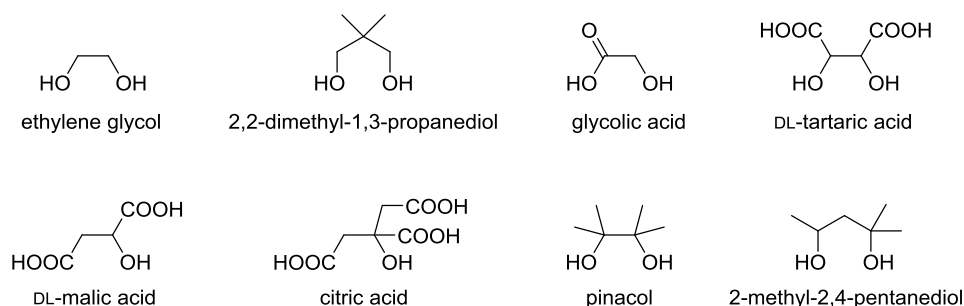
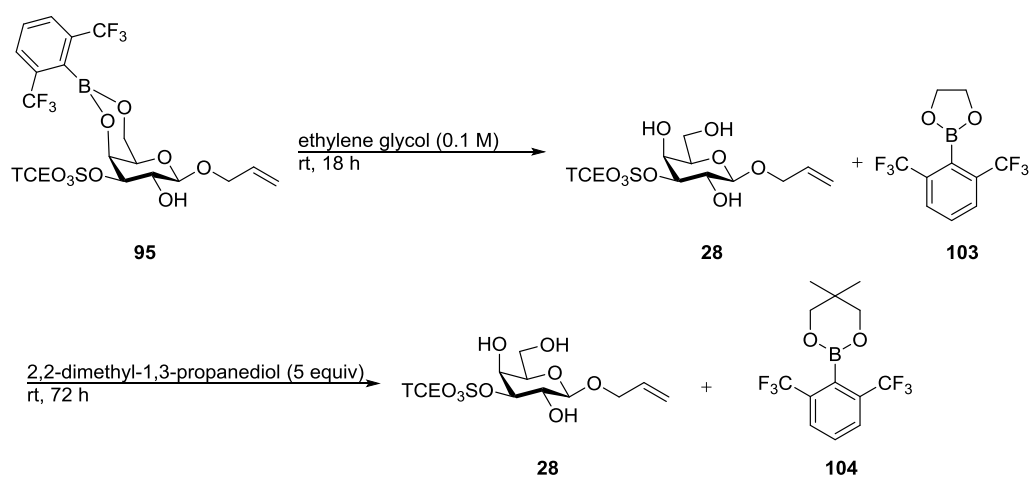


Figure II-4-3. ジオールの構造

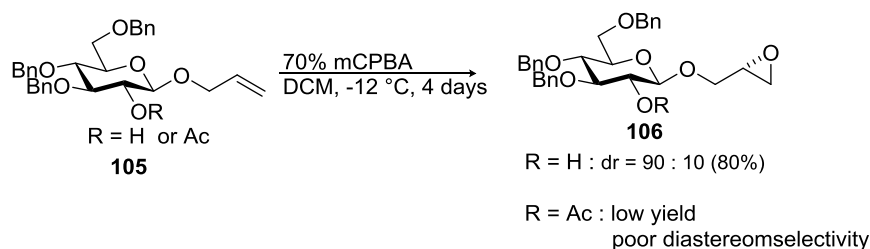
脱保護の評価は得られた粗生成物の $^1\text{H-NMR}$ を測定し、原料 **95** と目的物 **28** の積分比を算出することにより行った。Entry 2 では 2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオールを使用して反応を行ったところ、その粗生成物は原料 **95** : 脱保護体 **28** = 0 : 100 であり逆反応が見られず脱保護することができた。Entry 3 のグリコール酸はカルボン酸が含まれているため分液操作で生成するボロン酸エステルが水相に移行すると考えた。しかし、酢酸エチルと精製水による分液操作でグリコール酸のボロン酸エステルが取り除けなかったために有機相の減圧濃縮時に逆反応が進行し、その粗生成物は原料 **95** : 脱保護体 **28** = 10 : 90 となった。そこで entries 4, 5, 6 ではカルボン酸を分子内に 2 つ含む酒石酸、リンゴ酸およびカルボン酸を分子内に 3 つ含むクエン酸をそれぞれ用いたが entry 3 と同様に減圧濃縮後にはリンゴ酸を用いた場合には原料 **95** : 脱保護体 **28** = 35 : 65, 酒石酸を用いた場合には原料 **95** : 脱保護体 **28** = 79 : 21, クエン酸を用いた場合には原料 **95** : 脱保護体 **28** = 22 : 78 と逆反応が見られた。続いて、位置選択的硫酸化反応においてボロン酸エステル交換反応に用いたピナコールを用いた場合(entry 7)においても減圧濃縮時に原料 **95** : 脱保護体 **28** = 34 : 66 と逆反応が起こった。Entry 8 では 2-メチル-2,4-ペンタンジオールを使用して反応を行ったところ entry 2 と同様に原料 **95** : 脱保護体 **28** = 0 : 100 と逆反応が見られず脱保護体のみを得ることができた。以上より、2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオールあるいは 2-メチル-2,4-ペンタンジオールを添加した場合には逆反応が進行しないことを確認することができた。このようにエステル交換反応により中性の穏和な条件下、ボロン酸エステルが脱保護可能であることを見出すことに成功した(Scheme II-4-9)。



Scheme II-4-9. 2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオールを用いたビス(トリフルオロメチル)フェニル
ボロン酸の脱保護の条件

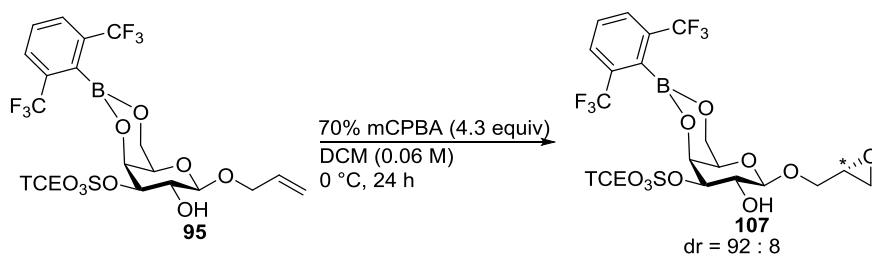
第5節 mCPBA による立体選択的エポキシ化の検討

続いて、1つ目の課題である立体選択的エポキシ化の検討を行った。1997年 Chiappeら³⁴はグルコース誘導体**105**を用いてのmCPBAによる立体選択的エポキシ化反応において、糖質の遊離2位ヒドロキシ基がエポキシ化における収率と立体選択性に大きく影響を及ぼしていることを報告している(Scheme II-4-10)。



Scheme II-4-10. Chiappeらによって報告されたエポキシ化反応

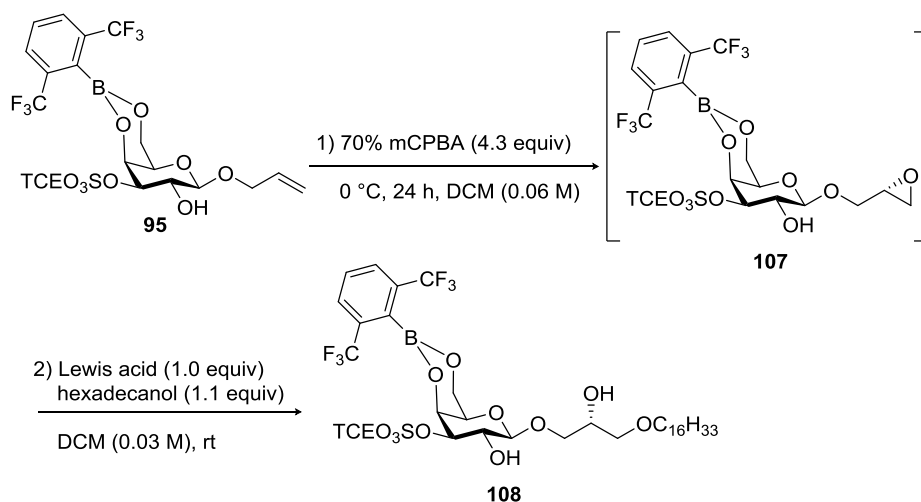
今回著者の硫酸化ガラクトース**95**においても糖質の遊離2位ヒドロキシ基が立体選択性に大きく影響すると考え、糖質の遊離2位ヒドロキシ基を保護せずにmCPBAによるエポキシ化反応を行った。溶媒としてDCMを用いて室温で反応を行った結果、原料は消失し、ジアステレオ選択比 88 : 12で目的とするエポキシ体**107**を主生成物として得た。続いて選択性を向上させるため、温度条件を検討した。反応温度を0 °Cに低下させてエポキシ化反応を行ったところ、ジアステレオ比を92 : 8に向上させること成功した(Scheme II-4-11)。得られたエポキシ体**107**の反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え2時間攪拌した後、酢酸エチルと飽和NaHCO₃水溶液による分液操作により過剰のmCPBAを分解し、mCPBA由来のカルボン酸を除去したのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行ったが、精製過程においてエポキシ体の大部分が分解していることを確認した。そこで、エポキシ体**107**の精製は行わず、続けてエポキシドの開環反応を行った。なお、エポキシ環の立体化学の決定については後 (P 61～)に述べる。



Scheme II-4-11. 立体選択的エポキシ化反応

第6節 エポキシドの開環反応の検討

エポキシド**107**の開環反応としてルイス酸触媒を用いた開環反応を検討した。まずはじめに1.0当量の $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いて1.1当量のヘキサデカノールを作用させた。その結果、2工程収率33%と低収率で目的とするアルコール**108**を得た。そこで溶媒検討を行ったが、満足のいく結果は得られなかった。続いてルイス酸の触媒の検討を行った(Table II-4-2)。Entries 2-4においてハードなルイス酸 $\text{Mg}(\text{OAc})_2$ 、ハードとソフトの中間の性質を示すルイス酸 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ 、ソフトなルイス酸 AgOTf を検討したが、いずれも反応は進行しなかった。続いて、酸素原子と高い親和性が知られているルイス酸を用いて検討を行ったが、ほとんどのルイス酸において原料回収であった。唯一反応性を示したものはentry 10の FeCl_3 を用いた場合であったが、2工程収率24%と低収率であった。以上の結果からルイス酸としては $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ が低収率ながら最もよい結果となった。



entry	Lewis acid	yield (%)
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	33
2	$\text{Mg}(\text{OAc})_2$	no reaction
3	$\text{Zn}(\text{OAc})_2$	no reaction
4	AgOTf	no reaction
5	AlCl_3	no reaction
6	CeCl_3	no reaction
7	$\text{La}(\text{OTf})_3$	no reaction
8	$\text{Fe}(\text{OTf})_2$	no reaction
9	$\text{Fe}(\text{acac})_3$	no reaction
10	FeCl_3	24

Table II-4-2. ルイス酸の検討

次にルイス酸としては $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ に固定し、試薬の当量数の検討をした(Table II-4-3)。アルコール側鎖であるヘキサデカノールを5.5当量とし、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を0.2

当量作用させた場合には、2工程収率55%と収率が向上した(entry 1)。Entry 2においてヘキサデカノールをさらに10当量作用させたがentry 1と同収率であった。entry 3においてはヘキサデカノールを5.5当量としルイス酸であるBF₃・OEt₂を1.0当量としたところ、収率42%という結果となった。以上の結果より、ルイス酸としてはBF₃・OEt₂を0.2当量用い、ヘキサデカノールを5.5当量用いる条件を最適条件とした。

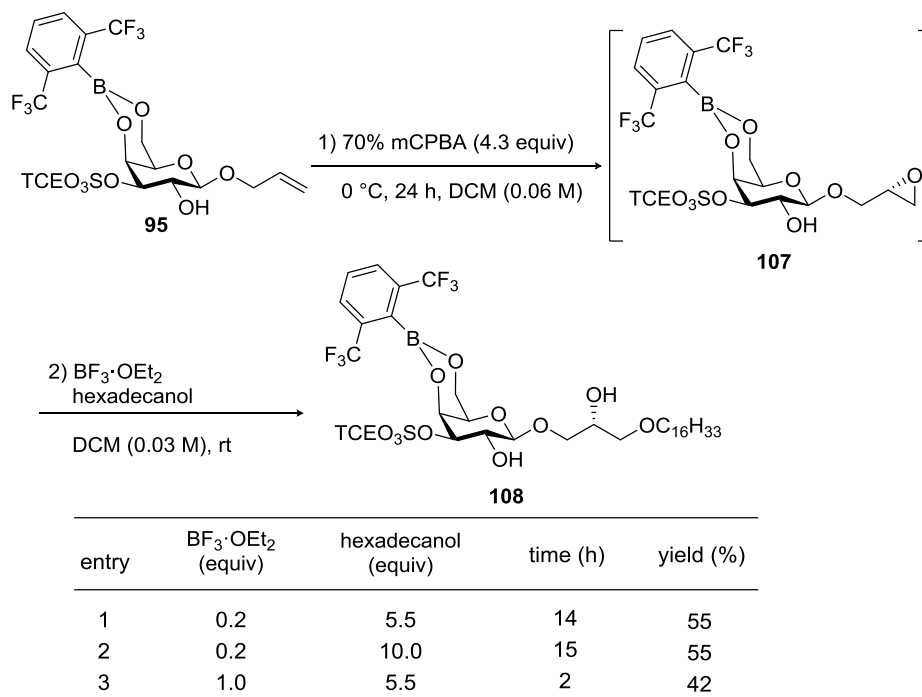
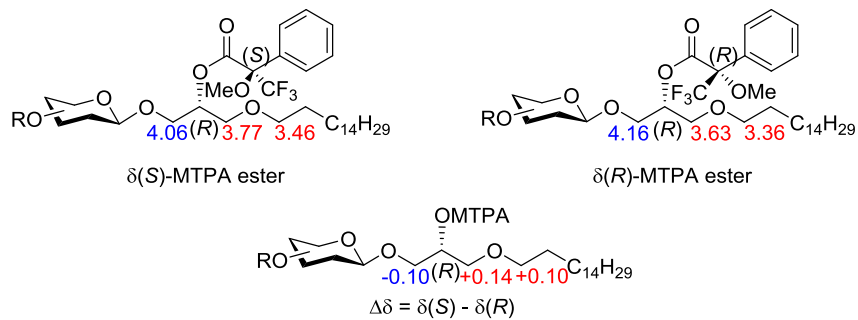


Table II-4-3. 試薬当量の検討

なお、目的化合物**108**の立体化学については改良モッシャー法³³によりその絶対立体化学を決定した。その結果、 $\delta(S)$ -MTPAエステルにおいて脂質部位のプロトンを帰属すると、糖側から4.06, 3.77, 3.46 ppmとなった。 $\delta(R)$ -MTPAエステルにおいて脂質部位のプロトンを帰属すると、糖側から4.16, 3.63, 3.36 ppmとなり、 $\Delta\delta = \delta(S) - \delta(R)$ より糖側から-0.10, +0.14, +0.10 ppmとなることから今回得られたアルコールの絶対立体化学はR配置であることを決定した(Scheme II-4-12)。

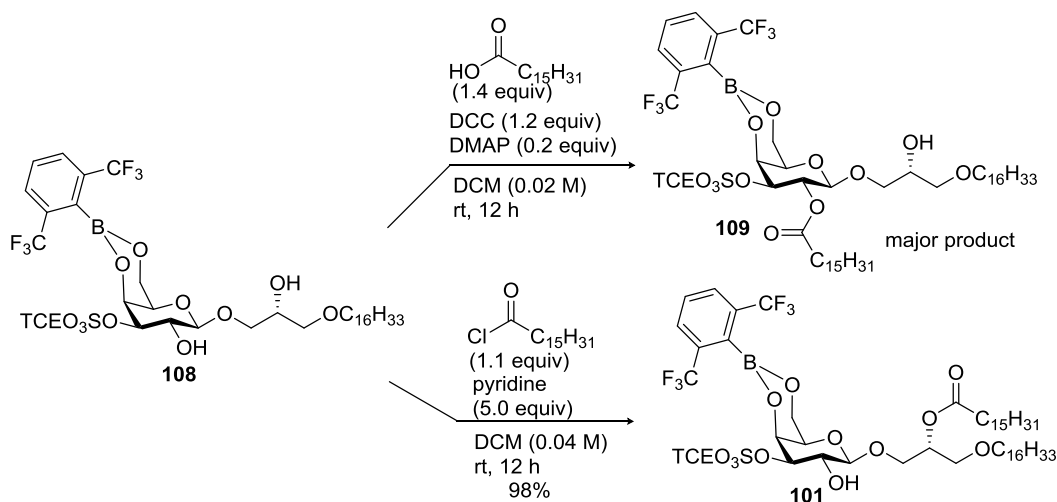
Modified Mosher Method



Scheme II-4-12. 改良モッシャー法による立体化学の決定

第7節 位置選択的アシル化の検討

続いて2つめの課題である位置選択的アシル化の検討を行った(Scheme II-4-13)。著者は糖質の遊離2位ヒドロキシ基より脂質部位のヒドロキシ基のほうが反応性が高いと仮定し、DCCを用いてセミノリピドのアシル側鎖であるパルミチン酸と化合物**108**で縮合反応を行った。しかしながら、予想に反し、糖質の2位ヒドロキシ基に優先してアシル化が進行したことを確認した。この結果については、縮合反応の際に尿素誘導体が生じ、脂質部位のヒドロキシ基と水素結合しているため、脂質部位のヒドロキシ基の反応性が低下したため糖質の2位ヒドロキシ基に優先して反応が進行したと考えられる。一方、パルミチン酸の酸塩化物を用いて塩基としてピリジンを用い、DCM中で反応を行った。その結果、脂質部位のヒドロキシ基のみアシル化が進行した硫酸化糖脂質**101**を収率98%で得ることに成功した。

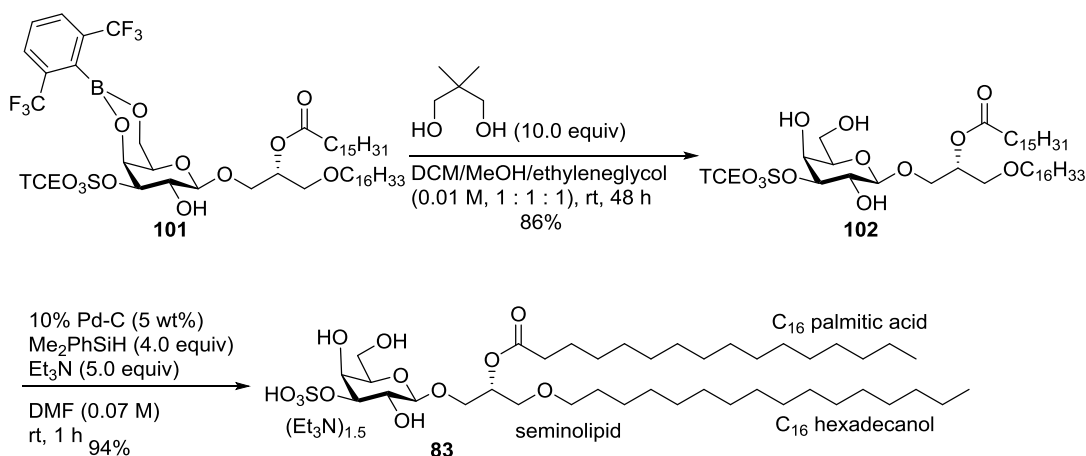


Scheme II-4-13. 位置選択的アシル化の検討

第8節 ボロン酸エステルおよびトリクロロエチル基の脱保護反応の検討

次にボロン酸エステルの脱保護反応を行った(Scheme II-4-14)。先に行った脱保護条件としてエチレングリコールを溶媒とし、2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオールを用いたボロン酸エステル交換反応を行うことを試みたが、脂質部位構築後の基質ではエチレングリコールに溶解しなかった。そこで、溶媒としてさらにDCMを加えた混合溶媒を用い、脱保護反応を行った。その結果、収率86%でボロン酸エステルの脱保護に成功した。しかしながら、DCM / ethyleneglycolの混合溶媒では、反応は進行するものの反応時間にばらつきがあった。そこで、溶媒としてさらにメタノールを加え、DCM / MeOH / ethyleneglycolの混合溶媒で2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオールを用いて反応をおこなったところ、再現性良くボロン酸エステルの脱保護が進行することを確認した。

最後に当研究室で開発したPd-Cを触媒として用いたシラン還元によるトリクロロエチル基の脱保護反応を行った(Scheme II-4-14)。溶媒として基質の溶解性を考慮しDMFを用い、反応終了後にPd-Cをろ過で取り除いたのち、反応溶液の凍結乾燥を繰り返し行うことにより***、収率94%、allyl- β -D-galactopyranoside (94)から6工程総収率43%で硫酸化糖脂質であるセミノリピド83の全合成を達成した。



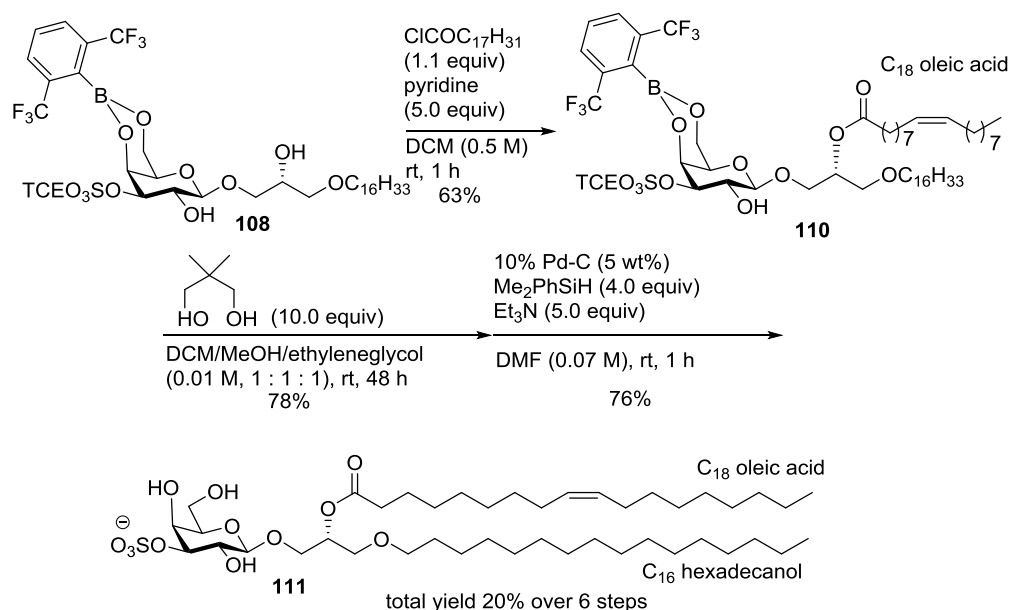
Scheme II-4-14. ボロン酸エステルおよびトリクロロエチル基の脱保護条件

*** 通常では有機相/水相二相系の分液操作により、未反応の原料や還元剤であるジメチルフェニルシランを有機相に移行させる。しかしながら、トリクロロエチル基の脱保護を行った後の硫酸化糖脂質では、分液操作において二相系にならずエマルジョンになってしまうため、分液操作を行わなかった。今回の反応では原料は完全に消失し、ジメチルフェニルシランは沸点が 157 °C (744 mmHg) であるために凍結乾燥で DMF を除く際に一緒に取り除くことができる。

第9節 セミノリピド誘導体の合成

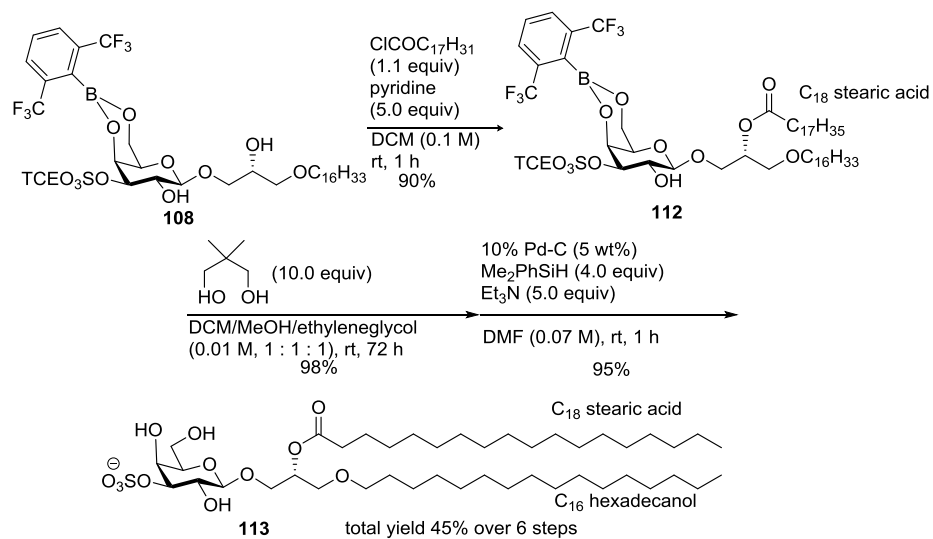
先に記述したとおり本合成経路は様々なセミノリピド誘導体が合成可能である。そこで、著者は化合物**108**を用いてアシル側鎖の改変を行った。

はじめにアシル側鎖に2重結合を有するオレイン酸の導入を試みた(Scheme II-4-15)。しかしながら、オレイン酸導入はパルミチン酸の場合よりも反応性が著しく低下し、原料が回収された。そこで、反応濃度を0.5 Mに上げることによって、収率63%と中程度の収率ではあるが、アシル体**110**を得ることができた。得られた硫酸化糖脂質に対して順次脱保護反応を行うことで allyl- β -D-galactopyranoside (**94**)から6工程総収率20%でセミノリピドのオレイン酸誘導体**111**の合成を達成した。また、当研究室で開発したトリクロロエチル基の脱保護反応によれば、オレイン酸の有する二重結合を傷めることなくトリクロロエチル基のみを脱保護できる点は注目すべきことである。



Scheme II-4-15. セミノリピドオレイン酸誘導体の合成

続いてパルミチン酸より2炭素増炭したステアリン酸の導入を試みた。ステアリン酸パルミチン酸に比べて反応性は劣ったが、反応濃度を0.1 Mにすることにより収率90%でアシル化に成功し、先ほどと同じように脱保護反応を行うことにより、allyl- β -D-galactopyranoside (**94**)から6工程総収率45%でセミノリピドのステアリン酸誘導体**113**の合成を行うことができた(Scheme II-4-16)。



Scheme II-4-16. セミノリピドステアリン酸誘導体の合成

III. 結語

以上著者は、有機ボロン酸の特性を利用した硫酸化糖の合成に関する研究について検討を行った。得られた結果を以下に総括する。

1. 著者はフェニルボロン酸の分子認識を利用することにより無保護糖に対して位置選択的に硫酸化を行うことに成功した。本反応は溶媒や試薬の当量を調整することによりモノ硫酸化糖、ビス硫酸化糖をそれぞれ主生成物として得ることが可能である。また、本反応では糖質の立体化学によりヒドロキシ基の反応性が大きく変化することが明らかとなった。すなわち反応点に対して隣接している置換基のどちらか一方がアキシアル位に配向している場合にはそのヒドロキシ基の反応性は高く、反応点に対して隣接している置換基のどちらもがエクアトリアルに配向している場合にはそのヒドロキシ基の反応性は低くなることを明らかとした。

Regioselective Sulfation using PhB(OH)_2

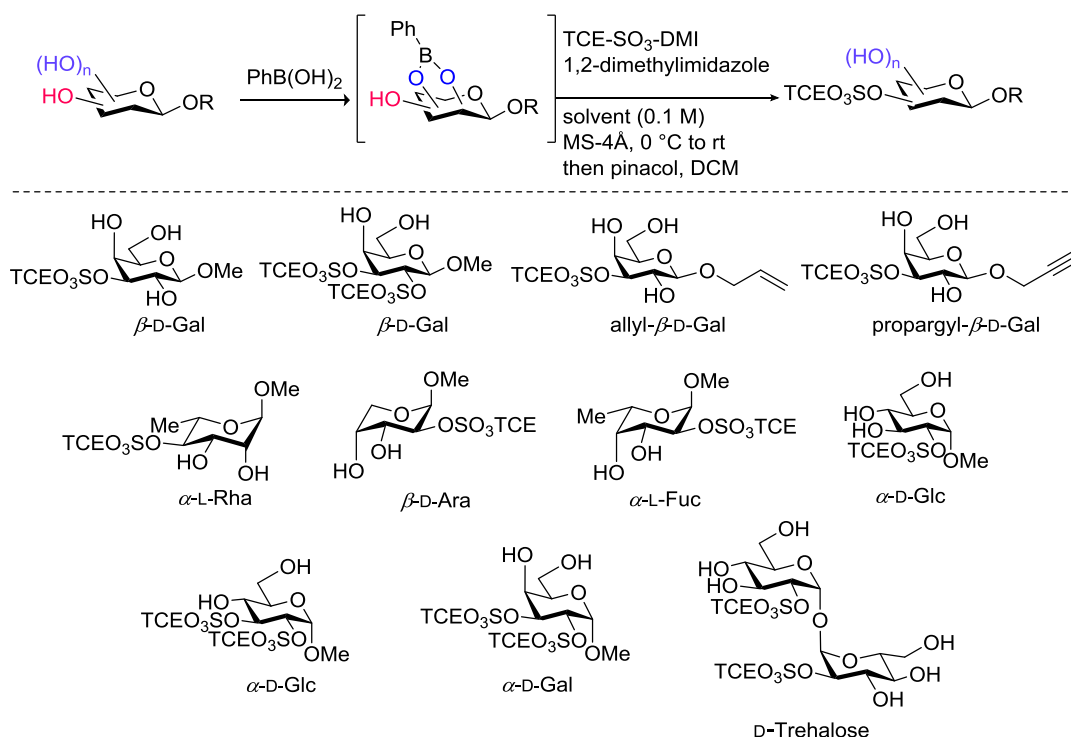


Figure III-1. フェニルボロン酸の分子認識を利用した無保護糖の位置選択的硫酸化反応

2. 今回著者は非水溶性の試薬を用いた新規トリクロロエチル基の脱保護反応の開発に成功した。本反応は糖質の立体化学に影響することなく定量的に反応が進行する。ただし、ビス保護硫酸化糖においては硫酸基が隣接している場合には本反応は適用できないが、隣接していないビス保護硫酸化糖には適

用可能である。本反応は非水溶性の試薬を用いているため簡便な分液操作のみで目的の硫酸化糖を反応液から分離することができる。

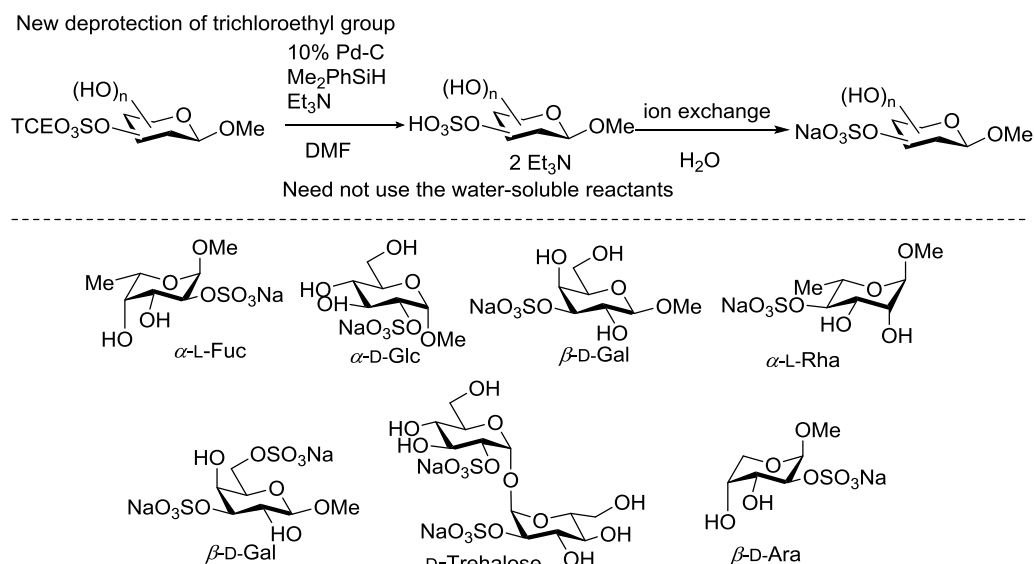


Figure III-2. Pd-C 触媒を用いたシラン還元反応によるトリクロロエチル基の脱保護反応

- 両オルト位にトリフルオロメチル基を組み込んだ安定化されたボロン酸エステルは分液による後処理やシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製過程で分解することがなく、1,3-ジオールの保護基としての可能性を見出した。すなわち、有機ボロン酸とトリオールから調製したボロン酸エステルの第一級ヒドロキシ基についてアシル化、シリル化、還元反応、酸化反応、Wittig 反応、 CrCl_2 や Pd といった有機金属を用いた官能基変換においてもボロン酸エステルを損なわず、いずれも円滑に反応が進行した。さらに、エントリイン骨格を有する血管新生阻害作用をもつ天然物の合成を達成した。

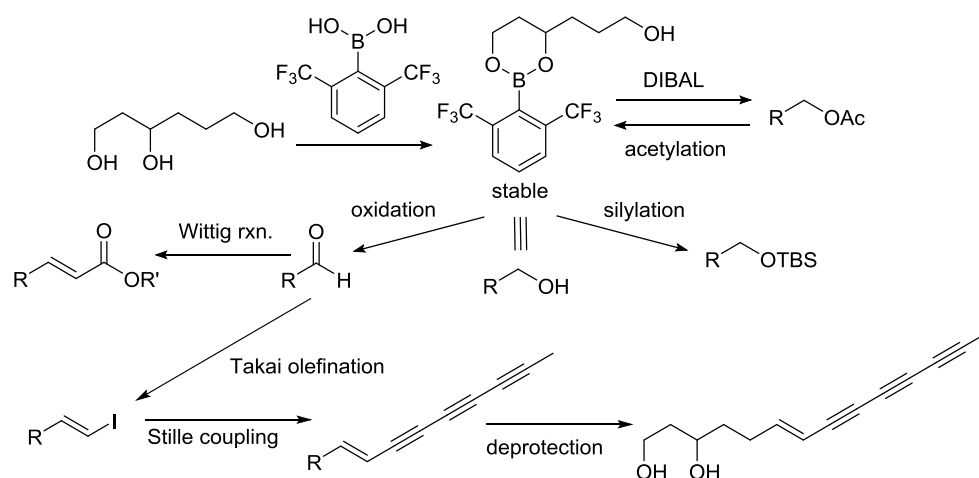


Figure III-3. 2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸を用いた新規ジオールの保護基の開発と合成への応用

4. 第1章から第3章の応用研究として、位置選択的硫酸化反応を基盤とするセミノリピドの合成研究を達成した。Allyl- β -D-galactopyranoside を出発原料とし、立体選択的エポキシ化、位置選択的アシル化の課題を解決し、6 工程総収率 43% でセミノリピドの合成を達成した。また、アシル側鎖を改変したセミノリピド誘導体の合成に成功した。

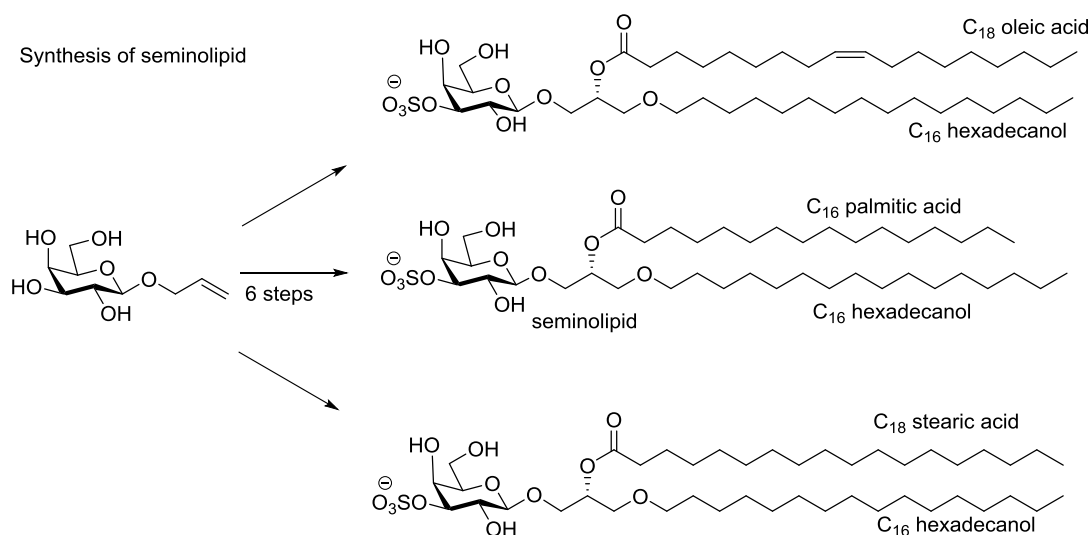


Figure III-4. セミノリピド及びその誘導体合成

IV. 実験の部

一般事項

1. 試薬および溶媒

アルゴン、窒素(カヤマ酸素株式会社より購入)は市販のガスのまま使用した。脱水 THF は関東化学株式会社より購入した安定剤無添加のものをそのまま用いた。その他の溶媒は特に記述のない限り市販のものをそのまま用いた。反応の進行は、薄層クロマトグラフィー(MERCK 社の TLC プレート silica gel 60 GF254, 0.25mm)を用いて展開し、化合物の検出には UV 照射(254 nm)により確認した。カラムクロマトグラフィーは、フラッシュクロマトグラフィーで行い、Silica gel 60 N(Kanto Kagaku Co., Ltd., spherical, 63-210 mm)をカラム管に充填して行った。イオン交換樹脂は、カラム法で行い、DOWEXTMHCR-S 強酸性陽イオン交換樹脂(Na 形)をカラム管に充填して行った。成分検出は *p*-アニスアルデヒド試薬を用いて行った。*p*-アニスアルデヒド試薬は、エタノール(460 mL)、*p*-アニスアルデヒド(12.6 mL)、酢酸(5.1 mL) および濃硫酸(17 mL)を順次混合し調製した。

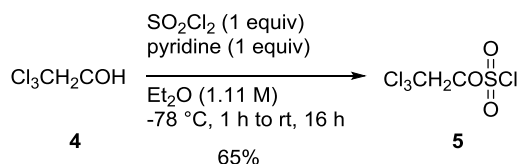
2. 機器分析法

核磁気共鳴スペクトル(NMR)は VXR-300 (300 MHz)、400-MR (400 MHz)、NMR system 400 (400 MHz) Spectrometer (すべて Agilent 社製)を用いて測定した。¹H NMR の化学シフトは CDCl₃ (7.26 ppm)、DMSO-*d*₆ (2.50 ppm)、CD₃OD (3.31 ppm)、D₂O (4.76 ppm)を内部標準とした δ 値 (ppm)で示した。¹³C NMR の化学シフトは CDCl₃ (77.2 ppm)、DMSO-*d*₆ (39.5 ppm)、CD₃OD (49.0 ppm)を内部標準とした δ 値 (ppm)で示した。シグナルの多重度は s: singlet, d: doublet, t: triplet, dd: double doublet, ddd: double double doublet, dt: double triplet, m: multiplet, br: broad の略号を用いて示し、結合定数を *J* 値(Hz)で示した。赤外吸収スペクトル (IR)は JASCO FT/IR-460 を用いて測定し、吸収波長を cm⁻¹で示した。質量分析スペクトル (MS)について、ESI は JEOL JMS-T100 LP Mass Spectrometer、FAB は JEOL JMS-700Mstation を用いて測定した。EI は JEOL JMS-AX505 HA Mass Spectrometer を用いて測定した。比旋光度([α]_D)は、日本分光 P-2200 型自動旋光計を用いて測定した。

第 1 章に関する実験

硫酸化試薬 (TCE-SO₃-DMI)の調製

2,2,2-Trichloroethylchlorosulfate (**5**)



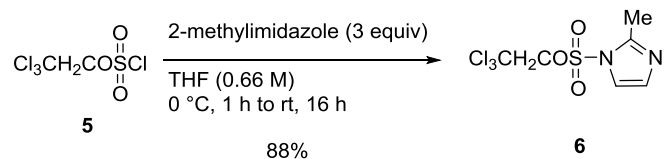
2,2,2-Trichloroethanol (**4**) (25 g, 0.167 mol)および pyridine (dehydrated 13.47 mL, 0.167 mol)に Et₂O (150 mL)を加え、窒素雰囲気下 -78 °C に冷却した後 15 分間攪拌した。その後、sulfuryl chloride (22.6 g, 0.167 mmol)を 1 時間かけてゆっくりと滴下し、さらに 1 時間攪拌した。室温まで昇温して 20 時間攪拌した。析出した白色固形物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残渣を減圧蒸留 (71 °C/8 mmHg)により精製し、1-(2,2,2-Trichloroethoxysulfonyl)-2-methylimidazole (**5**) (26 g, 0.108 mol, 65%)を得た。

NMR

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 4.91 (s, 2H).

1-(2,2,2-Trichloroethoxysulfonyl)-2-methylimidazole (**6**)



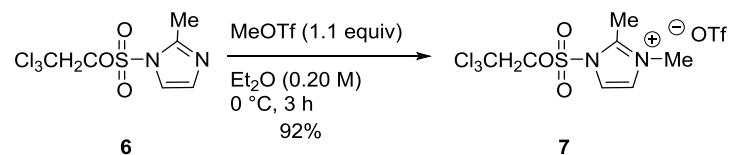
2-Methylimidazole(9.85g,0.12mol)の THF(80mL)懸濁液に窒素雰囲気下 0℃で 2,2,2-trichloroethylchlorosulfate (**5**) (10 g, 0.04 mol) の THF 溶液 (100mL) を滴下した。1 時間攪拌した後、室温に昇温して 20 時間攪拌した。析出した白色固形物をろ過して除き、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフイー (Hexane:AcOEt = 67 : 33) で分離、精製し、1-(2,2,2-Trichloroethoxysulfonyl)-2-methylimidazole (**6**) (30 g, 0.105 mol, 88%)を得た。

NMR

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 7.32 (s, 1H), 6.94 (s, 1H, H), 4.65 (s, 2H), 2.67 (s, 3H).

1-(2,2,2-Trichloroethoxysulfuryl)-2,3-dimethylimidazolium triflate (**7**)



1-(2,2,2-Trichloroethoxysulfonate) 2-methylimidazole (**6**) (4.4 g, 15.0 mmol) の Et₂O (70 mL) 溶液を窒素雰囲気下 0 °C に冷却した後、攪拌しながら methyl trifluoromethanesulfonate (2.71 g, 16.5 mol) を滴下し、さらに 3 時間攪拌した。析出した固形物をろ取し、1-(2,2,2-Trichloroethoxysulfuryl)-2,3-dimethylimidazolium triflate (**7**) (6.3 g, 13.8 mol, 92%) を得た。

NMR

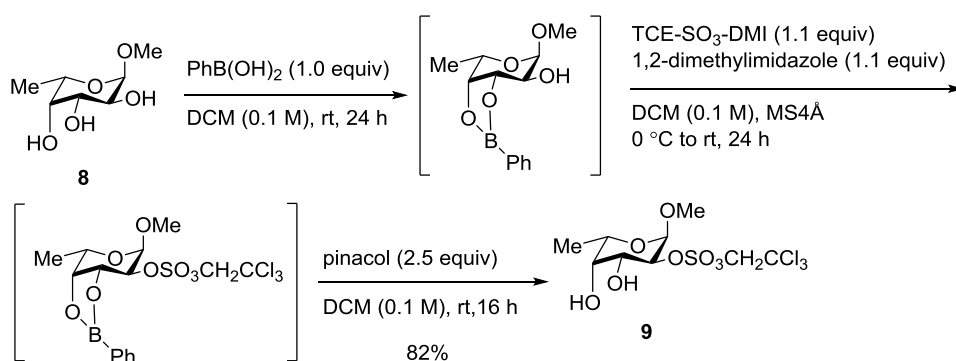
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 8.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.81 (s, 3H).

位置選択的硫酸化の一般的合成法

Methyl 2-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- α -L-fucopyranoside (**9**)

Methyl α -L-fucopyranoside (**8**) (35.6 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv)およびフェニルボロン酸 (24.2 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv)に DCM (2.0 mL, 0.1 M)を加えて室温で 24 時間攪拌した。ついで反応液に MA4Å (350 mg)および 1,2-ジメチルイミダゾールの DCM 溶液 (1.0 M, 0.220 mL, 0.220 mmol, 1.1 equiv)を加え、0 °C に冷却し、10 分間攪拌した。硫酸化試薬 TCE-SO₃-DMI (101.5 mg, 0.220 mmol, 1.1 equiv)を加えた後、室温に昇温し、24 時間攪拌した。MA4 Å をセライトろ過により除去した後、濾物を DCM で抽出を行い、有機相を塩酸 (0.1 M in H₂O)および精製水で順次洗浄した後、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去し、再度 DCM (2.0 mL, 0.1 M)を加えた。ろ液に pinacol (59.7 mg, 0.500 mmol, 2.5 equiv)を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液を濃縮乾固した後にシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ : AcOEt = 3 : 1)により分離、精製して methyl 2-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- α -L-fucopyranoside (**9**) (63.4 mg, 0.164 mmol, 82%)を得た。



Property

colorless solids.

Melting point

mp 98–102 °C.

TLC

R_f value on TLC 0.44 (CHCl₃ : AcOEt = 2 : 1).

Optical rotation

[α]_D²⁸ −129.2 (*c* 1.0, CHCl₃).

NMR

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 5.04 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-1), 4.92 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.75 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.76 (dd, *J* = 10.0, 3.6 Hz, 1H, H-2), 4.10–4.08 (m, 1H, H-3), 4.00 (qd, *J* = 6.8, 0.8 Hz, 1H, H-5), 3.87 (brs, 1H, H-4), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 1.30 (d, *J* = 6.8

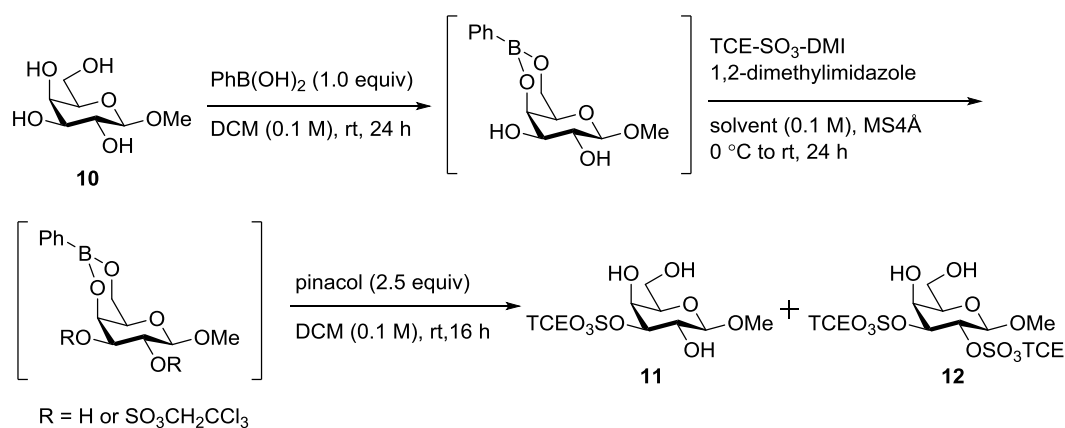
Hz, 3H, H-6).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 96.7, 92.6, 81.9, 79.7, 72.7, 67.8, 65.3, 55.6, 15.8.

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for C₉H₁₅³⁵Cl₃NaO₈S: 410.9450 [M+Na]⁺ found m/z: 410.9462 [M+Na]⁺.



entry	solvent	1,2-DMI (equiv)	TCE-SO ₃ -DMI (equiv)	yield (%)	
				3-O-sulfate	2,3-O-sulfate
1	DCM	1.1	1.1	63	12
2	THF	1.1	1.1	80	-
3	DCM	5.0	5.0	trace	82

Methyl 3-O-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo-β-D-galactopyranoside (**11**)

位置選択的硫酸化の一般的合成法に従い、methyl β-D-galactopyranoside (**10**)から溶媒として THF を用いて、位置選択的硫酸化反応を行った。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(CHCl₃ : AcOEt = 3 : 1)により分離、精製して methyl 3-O-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo-β-D-galactopyranoside (**11**) (65.2 mg, 0.161 mmol, 80%)を得た。

Property

amorphous.

TLC

R_f value on TLC 0.19 (CHCl₃ : AcOEt = 1 : 1).

Optical rotation

$[\alpha]_D^{28} +46.6$ (c 1.0, CHCl₃).

NMR

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ 4.96 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.85 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.57 (dd, *J* = 9.9, 2.7 Hz, 1H, H-3), 4.44 (brd, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-4), 4.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-1), 3.96-3.91 (m, 3H, H-2, H-6), 3.60 (s, 3H, OCH₃), 3.56 (brt, *J* = 4.8 Hz, 1H, H-5).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ 104.1, 92.7, 85.7, 79.9, 73.2, 68.7, 68.0, 62.1, 57.8.

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for C₉H₁₅³⁵Cl₃NaO₉S: 426.9400 [M+Na]⁺, found m/z: 426.9402.

Methyl 2,3-bis-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- β -D-galactopyranoside (12)

位置選択的硫酸化の一般的合成法に従い、methyl β -D-galactopyranoside (10)から溶媒として DCM を用いて、位置選択的硫酸化反応を行った。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(toluene : AcOEt = 1 : 1)により分離、精製して methyl 2,3-bis-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- β -D-galactopyranoside (12) (100.6 mg, 0.164 mmol, 82%)を得た。

Property

colorless solids.

Melting point

mp 170 °C (decomp).

TLC

R_f value on TLC 0.37 (CHCl₃ : AcOEt = 1 : 1).

Optical rotation

$[\alpha]_D^{28} +10.7$ (c 1.0, CH₃OH).

NMR

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

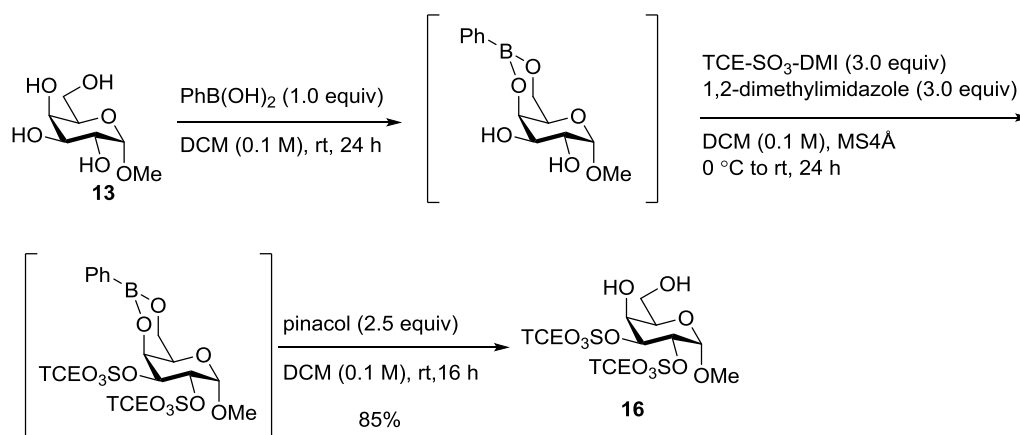
δ 5.83 (d, J = 6.8 Hz, 1H, 4-OH), 5.26 (dd, J = 7.6, 3.6 Hz, 1H, H-3), 5.18 (d, J = 11.2 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 5.07 (d, J = 11.2 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 5.06 (d, J = 11.6 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.99 (d, J = 11.6 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.86 (t, J = 5.2 Hz, 1H, 6-OH), 4.72 (t, J = 9.0 Hz, 1H, H-2), 4.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-1), 4.26 (dd, J = 6.8, 3.6 Hz, 1H, H-4), 3.70 (t, J = 6.8 Hz, 1H, H-5), 3.56–3.51 (m, 2H, H-6), 3.50 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆)

δ 99.3, 92.9, 92.8, 82.9, 81.3, 79.5, 79.4, 74.0, 66.0, 59.1, 56.4.

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₆³⁵Cl₆NaO₁₂S₂: 636.8112 [M+Na]⁺, found m/z: 636.8118.



Methyl 2,3-bis-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- α -D-galactopyranoside (**16**)

位置選択的硫酸化の一般的合成法に従い、methyl α -D-galactopyranoside (**13**)から溶媒として DCM を用いて、位置選択的硫酸化反応を行った。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(toluene : AcOEt = 1 : 1)により分離、精製して methyl 2,3-bis-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- α -D-galactopyranoside (**16**) (104.4 mg, 0.170 mmol, 85%)を得た。

Property

colorless oil.

TLC

R_f value on TLC 0.37 (CHCl₃ : AcOEt = 1 : 1).

Optical rotation

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} +76.3$ (c 1.0, CHCl₃).

NMR

¹H-NMR

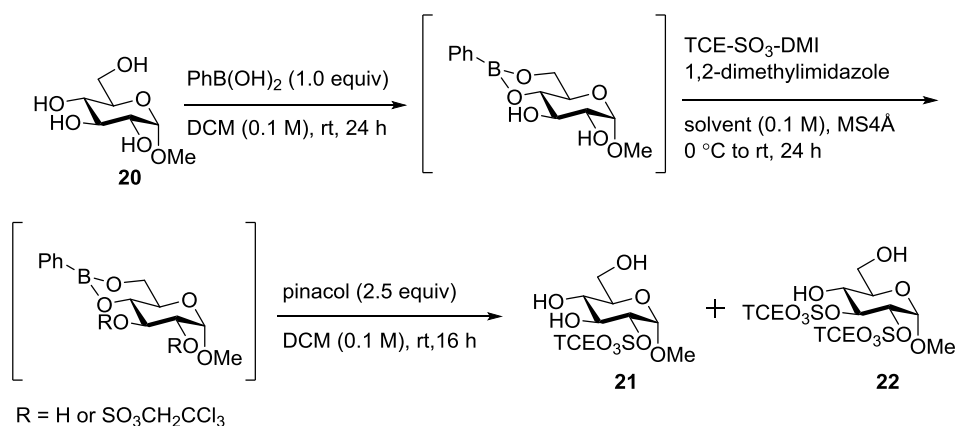
(400 MHz, CDCl₃) δ 5.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H-1), 5.15 (dd, J = 10.0 Hz, 3.2 Hz, 1H, H-2) 5.05 (dd, J = 10.0, 2.8 Hz, 1H, H-3), 4.92 (d, J = 10.8 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.82 (d, J = 10.8 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.76 (d, J = 10.8 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.66 (brd, J = 2.8 Hz, 1H, H-4), 4.00 (dd, J = 12.8, 3.6 Hz, 1H, H-6), 3.99 (dd, J = 12.8, 3.6 Hz, 1H, H-6'), 3.86 (brt, J = 4.0 Hz, 1H, H-5), 3.48 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR

(100 MHz, CDCl₃) δ 97.0, 92.4, 92.3, 80.2, 80.1, 80.0, 76.8, 69.8, 68.0, 63.4, 55.9.

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₆³⁵Cl₆NaO₁₂S₂: 636.8112 [M+Na]⁺, found m/z: 636.8141.



entry	solvent	1,2-DMI (equiv)	TCE-SO ₃ -DMI (equiv)	yield (%)	
				2-O-sulfate	2,3-O-sulfate
1	DCM	1.1	1.1	67	12
2	THF	1.1	1.1	72	-
3	DCM	5.0	5.0	trace	76

Methyl 2-O-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- α -D-glucopyranoside (**21**)

位置選択的硫酸化の一般的合成法に従い、methyl α -D-glucopyranoside (**20**)から溶媒として THF を用いて、位置選択的硫酸化反応を行った。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(CHCl₃ : AcOEt = 3 : 1)により分離、精製して methyl 2-O-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- α -D-glucopyranoside (**21**) (58.2 mg, 0.144 mmol, 72%)を得た。

Property

colorless solids.

Melting point

mp 161 °C (decomp).

TLC

R_f value on TLC 0.17 (CHCl₃ : AcOEt = 1 : 1).

Optical rotation

$[\alpha]_D^{28} +111.2$ (*c* 1.0, CH₃OH).

NMR

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD)

δ 5.08 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.87 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 5.05 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-1), 4.38 (dd, *J* = 9.6, 3.6 Hz, 1H, H-2) 3.82 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-3), 3.82 (dd, *J* = 12.0, 2.1 Hz, 1H, H-6), 3.69 (dd, *J* = 12.0, 5.4 Hz, 1H, H-6'), 3.39 (dd, *J* = 9.6, 9.0 Hz, 1H, H-4), 3.55 (ddd, *J* = 9.6, 5.4, 2.1 Hz, 1H, H-5) 3.45 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD)

δ 98.0, 94.2, 84.5, 80.9, 73.4, 71.9, 71.8, 62.2, 55.7.

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for C₉H₁₅³⁵Cl₃NaO₉S: 426.9400 [M+Na]⁺, found m/z: 426.9417.

Methyl 2,3-bis-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- α -D-glucopyranoside (**22**)

位置選択的硫酸化の一般的合成法に従い、methyl α -D-glucopyranoside (**20**)から溶媒として DCM を用いて、位置選択的硫酸化反応を行った。シリカゲルフラッシュ・ユカラムクロマトグラフィー(toluene : AcOEt = 1 : 1)により分離、精製して methyl 2,3-bis-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- α -D-glucopyranoside **22** (93.3 mg, 0.152 mmol, 76%)を得た。

Property

colorless oil.

TLC

R_f value on TLC 0.37 (CHCl₃ : AcOEt = 1 : 1).

Optical rotation

[α]_D²⁶ +50.2 (c 1.0, CHCl₃).

NMR

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃)

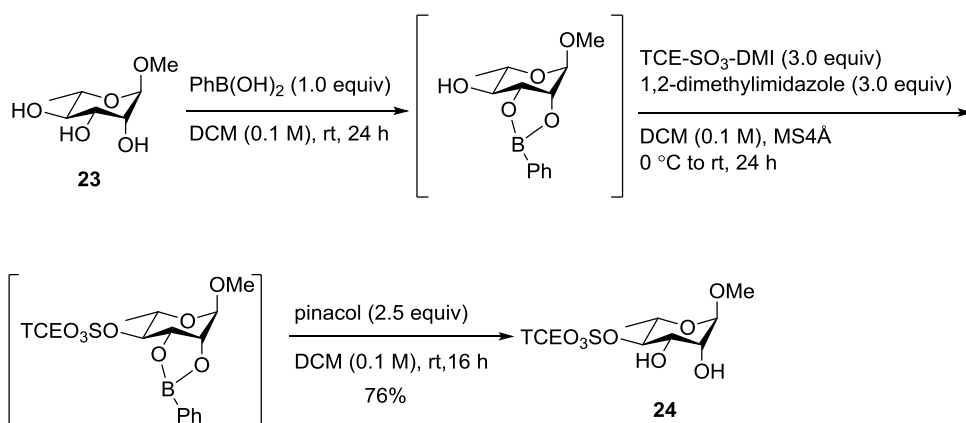
δ 5.21 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-1), 5.07 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-3), 4.87 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H, CH₂CCl₃), 4.79 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H, CH₂CCl₃), 4.64 (dd, *J* = 9.6, 3.6 Hz, 1H, H-2), 3.98 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-4), 3.94 (dd, *J* = 12.4, 3.2 Hz, 1H, H-6), 3.89 (dd, *J* = 12.4, 3.2 Hz, 1H, H-6'), 3.72 (dt, *J* = 9.6, 3.2 Hz, 1H, H-5), 3.48 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 96.4, 94.5, 92.3, 84.1, 80.3, 80.2, 78.6, 70.6, 69.2, 61.5, 55.8.

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₆³⁵Cl₆NaO₁₂S₂: 636.8112 [M+Na]⁺, found m/z: 636.8127.



Methyl 4-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- α -L-rhamnopyranoside (**24**)

位置選択的硫酸化の一般的合成法に従い、methyl α -D-rhamnopyranoside (**23**)から溶媒として DCM を用いて、位置選択的硫酸化反応を行った。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(CHCl_3 : AcOEt = 3 : 1)により分離、精製して methyl 4-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- α -L-rhamnopyranoside (**24**) (58.9 mg, 0.152 mmol, 76%)を得た。

Property

colorless solids.

Melting point

mp 108–112 °C.

TLC

R_f value on TLC 0.44 (CHCl_3 : AcOEt = 2 : 1).

Optical rotation

$[\alpha]_{\text{D}}^{27}$ –9.9 (c 1.0, CHCl_3).

NMR

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

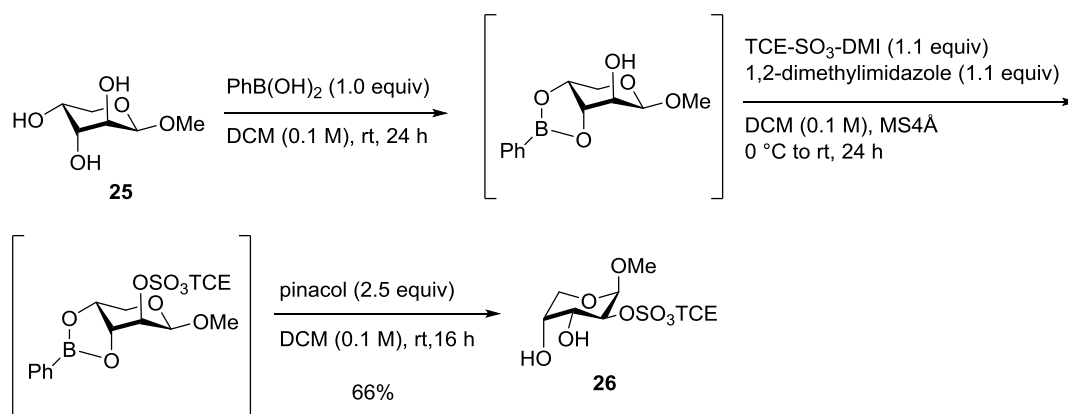
δ 4.90 (d, J = 10.8 Hz, 1H, CH_2CCl_3), 4.83 (d, J = 10.8 Hz, 1H, CH_2CCl_3), 4.68 (brs, 1H, H-1), 4.56 (t, J = 9.6 Hz, 1H, H-4), 4.02–3.98 (m, 2H, H-2, H-3), 3.84 (dq, J = 9.6, 6.0 Hz, 1H, H-5), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 3H, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 100.1, 92.7, 87.7, 79.8, 71.4, 69.3, 65.1, 55.2, 17.4.

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{15}^{35}\text{Cl}_3\text{NaO}_8\text{S}$: 410.9450 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found m/z : 410.9463.



Methyl 2-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- β -D-arabinopyranoside (**26**)

位置選択的硫酸化の一般的合成法に従い、methyl β -D-arabinopyranoside (**25**)から溶媒として DCM を用いて、位置選択的硫酸化反応を行った。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(CHCl_3 : AcOEt = 3 : 1)により分離、精製して methyl 2-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- β -D-arabinopyranoside (**26**) (49.4 mg, 0.132 mmol, 66%)を得た。

Property

colorless solids.

Melting point

mp 138–142 °C.

TLC

R_f value on TLC 0.32 (CHCl_3 : AcOEt = 2 : 1).

Optical rotation

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -147.0$ (c 1.0, CH_3OH).

NMR

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

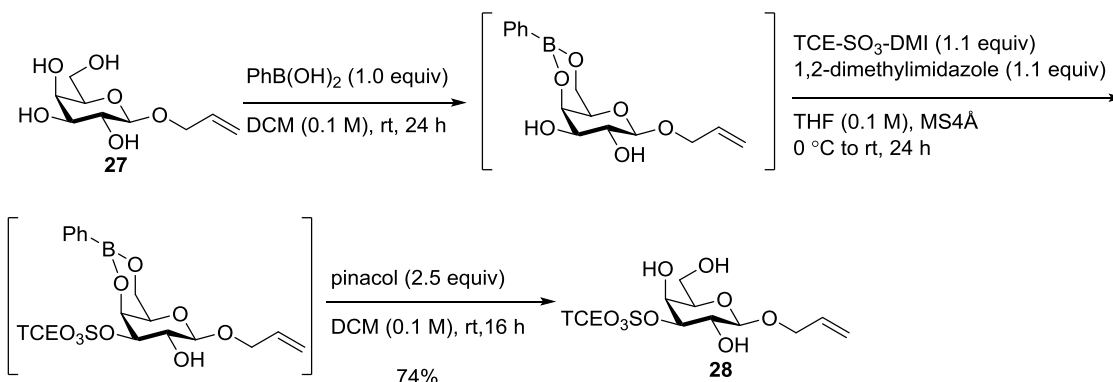
δ 5.08 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-1), 4.92 (d, J = 10.8 Hz, 1H, CH_2CCl_3), 4.79 (dd, J = 9.4 3.6 Hz, 1H, H-2), 4.75 (d, J = 10.8 Hz, 1H, CH_2CCl_3), 4.14–4.05 (m, 2H, H-3, H-4), 3.86 (dd, J = 12.8, 1.8 Hz, 1H, H-5), 3.74 (dd, J = 12.8, 1.8 Hz, 1H, H-5'), 3.45 (s, 3H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 97.2, 92.6, 81.9, 79.8, 69.8, 67.1, 61.8, 55.7.

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_8\text{H}_{13}^{35}\text{Cl}_3\text{NaO}_8\text{S}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 396.9294, found m/z : 396.9294.



Allyl 3-O-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- β -D-galactopyranoside (**28**)

位置選択的硫酸化の一般的合成法に従い、allyl β -D-galactopyranoside (**27**)から溶媒として THF を用いて、位置選択的硫酸化反応を行った。シリカゲルフラッシュ・ユカラムクロマトグラフィー(CHCl_3 : AcOEt = 4 : 1)により分離、精製して allyl 3-O-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- β -D-galactopyranoside (**28**) (63.6 mg, 0.148 mmol, 74%)を得た。

Property

colorless oil.

TLC

R_f value on TLC 0.32 (CHCl_3 : AcOEt = 2 : 1).

Optical rotation

$[\alpha]_D^{27} +31.0$ (c 1.0, CHCl_3).

NMR

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

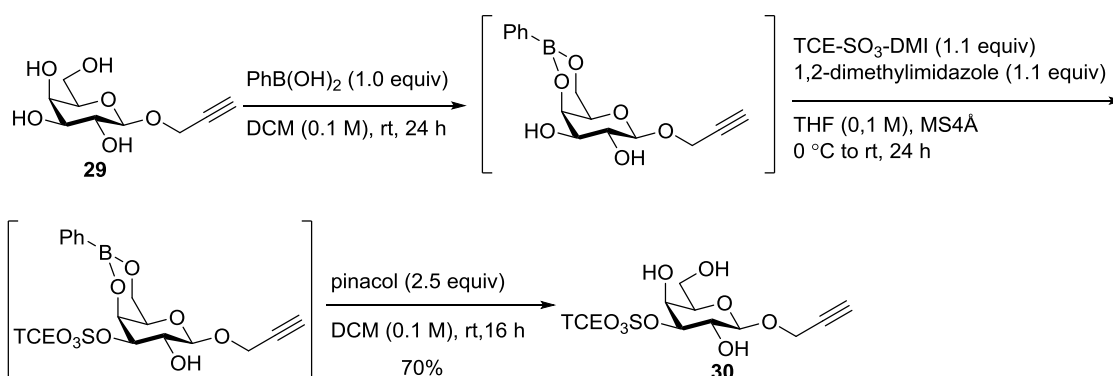
δ 5.93 (ddt, J = 17.2, 10.4, 5.6 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.33 (dq, J = 17.2, 1.2 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, *trans*), 5.25 (dq, J = 10.4, 1.2 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, *cis*), 4.96 (d, J = 10.8 Hz, 1H, CH_2CCl_3), 4.85 (d, J = 10.8 Hz, 1H, CH_2CCl_3), 4.57 (dd, J = 10.0, 3.2 Hz, 1H, H-3), 4.44–4.40 (m, 2H, H-4, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-1), 4.16 (ddt, J = 12.4, 5.6, 1.2 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.99 (dd, J = 10.0, 7.6 Hz, 1H, H-2), 3.96 (dd, J = 12.0, 4.8 Hz, 1H, H-6), 3.91 (dd, J = 12.0, 4.8 Hz, 1H, H-6'), 3.55 (brt, J = 4.8 Hz, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ 133.3, 118.6, 102.0, 92.6, 85.7, 79.9, 73.3, 70.8, 68.7, 68.1, 62.4.

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}^{35}\text{Cl}_3\text{NaO}_9\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 452.9557, found m/z : 452.9561.



Propargyl 3-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- β -D-galactopyranoside (**30**)

位置選択的硫酸化の一般的合成法に従い、propargyl β -D-galactopyranoside (**29**)から溶溶媒として THF を用いて、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（CHCl₃ : AcOEt = 4 : 1）により分離、精製して propargyl 3-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- β -D-galactopyranoside (**30**)（59.9 mg, 0.140 mmol, 70%）を得た。

Property

colorless oil.

TLC

R_f value on TLC 0.19 (CHCl₃ : AcOEt = 2 : 1).

Optical rotation

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +26.6$ (*c* 1.0, CHCl₃).

NMR

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 4.97 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.86 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.60 (dd, *J* = 9.6, 2.8 Hz, 1H, H-3), 4.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-1), 4.48 (dd, *J* = 16.0, 2.4 Hz, 1H, H-6), 4.45–4.43 (m, 1H, H-4), 4.45–4.40 (m, 1H, H-6), 3.99 (dd, *J* = 7.6 Hz, 9.6 Hz, 1H, H-2), 3.96–3.89 (m, 2H, H-5, CH₂CCH), 3.60 (m, 1H, CH₂CCH), 2.55 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH₂CCH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 100.8, 92.7, 85.6, 80.0, 78.2, 76.0, 73.4, 68.5, 68.1, 62.4, 56.5.

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₅³⁵Cl₃NaO₉S₁ [M+Na]⁺ 450.9390, found *m/z*: 450.9400.

2,2'-bis-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- α -D-trehalose (**32**).

Property

colorless solids.

Melting point

mp 180 °C (decomp).

TLC

R_f value on TLC 0.11 (CHCl₃ :MeOH = 10 : 1).

Optical rotation

$[\alpha]_D^{28} +109.2$ (*c* 1.0, DMSO).

NMR

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

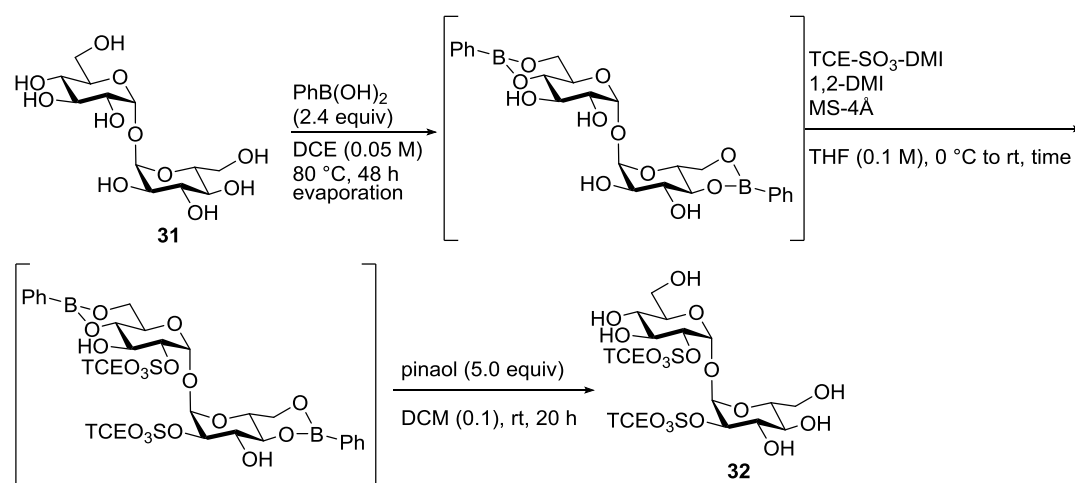
δ 5.99 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, OH-3 and 3'), 5.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H, OH-4 and 4'), 5.31 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H, H-1 and 1'), 5.19(d, *J* = 10.8 Hz, 2H, OSO₃CH₂CCl₃-2 and 2'), 5.06 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H, OSO₃CH₂CCl₃-2 and 2'), 4.53 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H, OH-6 and 6'), 4.38 (dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 2H, H-2 and 2'), 3.70 (dt, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 2H, H-3 and 3'), 3.67–3.45 (m, 8H, H-4, H-4', H-5, H-5', H-6, H-6').

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆)

δ 92.9, 92.4, 82.7, 79.4, 73.1, 69.9, 68.6, 58.4.

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₂₈³⁵Cl₃NO₁₇S₂ [M+NH₄]⁺ 779.8922, found *m/z*: 779.8930.



entry	solvent	1,2-DMI (equiv)	TCE- SO_3 -DMI (equiv)	time (h)	yield (%)
1	THF	10 (5.0 + 5.0) ^a	4.0 (2.0 + 2.0)	48 (24 + 24)	69
2	THF	10 ^a	4.0	24	63

a. dropwise for 4 h

D-Trehalose (**31**)の位置選択的硫酸化反応

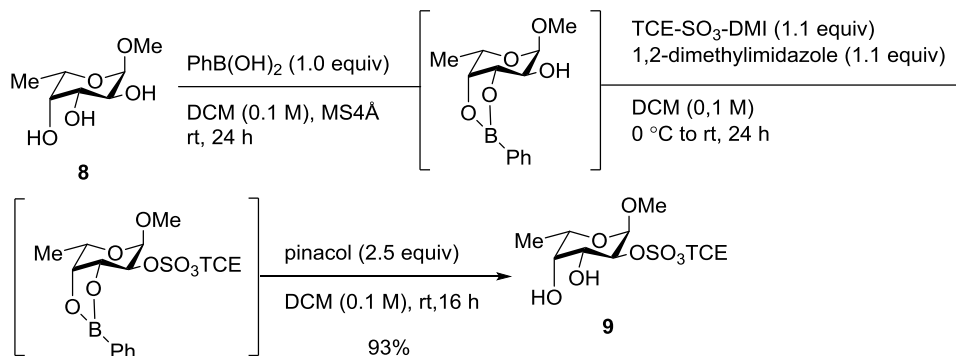
D-Trehalose (**31**) (34.2 mg, 0.100 mmol)およびフェニルボロン酸 (29.5 mg, 0.240 mmol, 2.4 equiv)に DCE (2.0 mL, 0.05 M)を加えて過熱還流で 48 時間撹拌した。ついで溶媒を留去したのち、溶媒を THF (1.0 mL, 0.1 M)に変更して反応液に MA4 Å および硫酸化試薬 TCE- SO_3 -DMI (91.6 mg, 0.200 mmol, 2.0 equiv)を加えた後、1,2-dimethylimidazole の DCM 溶液 (1.0 M, 5.0 mL, 5.00 mmol, 5.0 equiv)を 6 時間かけて滴下し、24 時間撹拌した後、再度硫酸化試薬 TCE- SO_3 -DMI (91.6 mg, 0.200 mmol, 2.0 equiv)を加えた後、1,2-dimethylimidazole の DCM 溶液 (1.0 M, 5.0 mL, 5.00 mmol 5.0 equiv)を 6 時間かけて滴下し、24 時間撹拌した。MA4 Å をセライトろ過により除去した後、有機相を塩酸 (0.5 M in H_2O)および精製水で順次洗浄した後、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去し、再度 DCM (2 mL, 0.05 M)を加えた。ろ液に pinacol (59.7 mg, 0.5 mmol, 5.0 equiv)を加え、室温で 20 時間撹拌した。反応液を濃縮乾固した後にシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CHCl_3 : MeOH = 10 : 1)により分離、精製して 2,2'-bis-O-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- α -D-trehalose (**32**) (52.5 mg, 0.0690 mmol, 69%)を得た。(entry 1)

D-Trehalose (**31**) (34.2 mg, 0.100 mmol)およびフェニルボロン酸 (29.5 mg, 0.240 mmol, 2.4 equiv)に DCE (2.0 mL, 0.05 M)を加えて過熱還流で 48 時間撹拌した。つ

いで溶媒を留去したのち、溶媒を THF (0.1 M)に変更して反応液に MA4 Å および硫酸化試薬 TCE-SO₃-DMI (183.1mg, 0.400 mmol, 4.0 equiv)を加えた後、1,2-dimethylimidazole の DCM 溶液 (1.0 M, 1.0 mL, 1.00 mmol, 10.0 equiv)を6時間かけて滴下し、24 時間撹拌した。MA4 Å をセライトろ過により除去した後、有機相を塩酸 (0.5 M in H₂O)および精製水で順次洗浄した後、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去し、再度 DCM (2 mL, 0.05 M)を加えた。ろ液に pinacol (59.7 mg, 0.500 mmol, 5.0 equiv)を加え、室温で 20 時間撹拌した。反応液を濃縮乾固した後にシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ : MeOH = 10 : 1) により分離、精製して 2,2'-bis-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- α -D-trehalose (**32**) (48.0 mg, 0.0630 mmol, 63%)を得た。(entry 2)

なお、D-trehalose (**31**)を 171.2 mg (0.5000 mmol)を用いた場合には pinacol (295.4 mg, 2.500 mmol, 5.0 equiv)処理後生じる固体を吸引ろ過によりろ取し、DCM で洗いこむことにより 2,2'-bis-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- α -D-trehalose (**32**) (213.3 mg, 0.2800 mmol, 56%)を得た。(entry 2)

Methyl- α -L-fucopyranoside (**8**)の one-pot 反応における位置選択的硫酸化反応



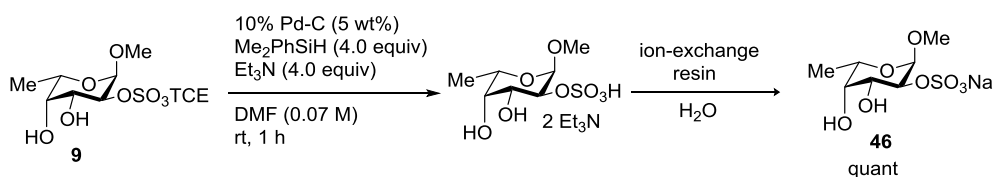
Methyl 2-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- α -L-fucopyranoside (**8**) (35.6 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv)およびフェニルボロン酸 (24.2 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv), MA4 Å(350 mg)に DCM (2.0 mL, 0.1 M) を加えて室温で 24 時間撹拌した。ついで反応液に 1,2-ジメチルイミダゾールの DCM 溶液 (1 M, 0.22 mL, 0.220 mmol, 1.1 equiv)を加え、0 °C に冷却し、10 分間撹拌した。硫酸化試薬 TCE- SO_3 -DMI (101.5 mg, 0.220 mmol, 1.1 equiv)を加えた後、室温に昇温し、24 時間撹拌した。つづいて、ろ液に pinacol (59.7 mg, 0.500 mmol, 2.5 equiv)を加え、室温で 20 時間撹拌した。反応終了後 MA4 Å をセライトろ過により除去した後、有機相を塩酸 (0.1 M in H_2O) および精製水で順次洗浄した後、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。反応液を濃縮乾固した後にシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CHCl_3 : AcOEt = 3 : 1) により分離、精製して methyl 2-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- α -L-fucopyranoside (**9**) (71.4 mg, 0.184 mmol, 93%)を得た。

第 2 章に関する実験

トリクロロエチル基の脱保護反応の代表的な手順

Methyl 2-*O*-sulfo- α -L-fucopyranoside sodium salt sodium salt (**46**)

Methyl 2-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- α -L-fucopyranoside (**9**) (100.0 mg, 0.2570 mmol)および 10% Pd-C (5 w/w, 5.000 mg)、トリエチルアミン (122.5 mg, 1.028 mmol, 4.0 equiv)に DMF (3.5 mL, 0.07 M)を加えて室温で 10 分撹拌した。ついで反応液にジメチルフェニルシラン (70.1 mg, 0.5140 mmol, 2.0 equiv)を加えて 30 分撹拌した後、再度ジメチルフェニルシラン (70.1 mg, 0.5140 mmol, 2.0 equiv)を加えて 30 分撹拌した。反応終了後ろ紙を用いてろ過することにより 10% Pd-C を除去した後、酢酸エチルと水との分液操作により有機相を精製水で洗浄し、水相を凍結乾燥しトリエチルアミン塩 (106.6 mg, 0.2570 mmol)を得た。基質を再度精製水で溶かし、活性炭を加えろ紙によるろ過で活性炭を除去した後、イオン交換樹脂 (Na⁺ form)を通し、凍結乾燥を 3~5 回行うことで methyl 2-*O*-sulfo- α -L-fucopyranoside sodium salt (**46**) (71.9 mg, 0.2570 mmol, quant)を得た。



Property

colorless solids.

Optical rotation

$[\alpha]_D^{25} -73.1$ (c 1.0, H₂O).

NMR

¹H-NMR (400 MHz, D₂O)

δ 5.06 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-1), 4.40 (dd, J = 10.4, 3.6 Hz, 1H, H-2), 4.06 (q, J = 6.4 Hz, 1H, H-5), 3.93 (dd, J = 10.4 Hz, 3.6 Hz, 1H, H-3), 3.87 (brd, J = 2.8 Hz, 1H, H-4), 3.40 (s, 3H, OCH₃) 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H-6).

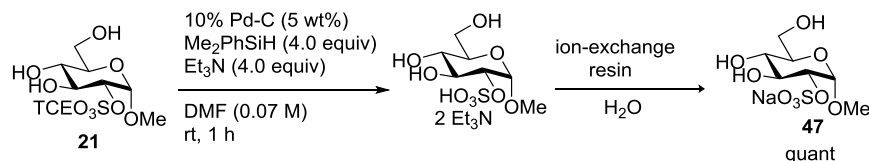
¹³C-NMR (100 MHz, D₂O)

δ 97.4, 75.2, 71.8, 67.4, 66.3, 55.1, 15.1.

ESI-HRMS

HRMS (ESI), calcd for C₇H₁₃O₈S: 257.0331 [M-Na]⁻, found m/z : 257.0333.

Methyl 2-*O*-sulfo- α -D-glucopyranoside sodium salt (**47**)



Methyl 2-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- α -D-glucopyranoside (**21**) (100.0 mg, 0.2470 mmol)を用いて、トリエチルアミン塩(118.4 mg, 0.2480 mmol)を得た。これをイオン交換樹脂 (Na⁺ form) で処理することによって methyl 2-*O*-sulfo- α -D-glucopyranoside sodium salt (**47**) (73.1 mg, 0.2470 mmol, quant)を得た。

Property

colorless solids.

Optical rotation

$[\alpha]_D^{25} +59.2$ (c 1.0, H₂O).

NMR

¹H-NMR (400 MHz, D₂O)

δ 5.11 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-1), 4.17 (dd, $J = 10.0$ Hz, 3.6 Hz, 1H, H-2) 3.88 (dd, $J = 12.4$, 2.4 Hz 1H, H-6), 3.82 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, H-4), 3.69 (dd, $J = 12.4$ Hz, 5.6 Hz, 1H, H-6'), 3.39 (ddd, $J = 9.6$, 5.6, 2.4 Hz, 1H, H-5), 3.50 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, H-3) 3.44 (s, 3H, OCH₃).

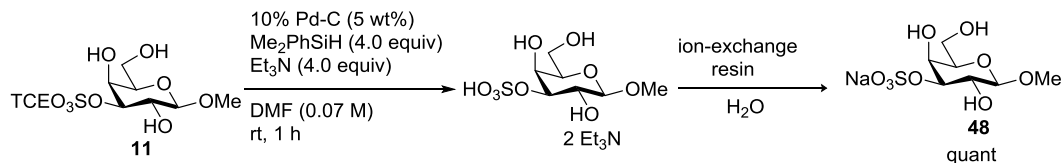
¹³C-NMR (100 MHz, D₂O)

δ 97.2, 77.4, 71.3, 70.8, 69.4, 60.4, 55.1.

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for C₇H₁₃O₉S: 273.0280 [M-Na]⁻, found m/z: 273.0289.

Methyl 3-*O*-sulfo- β -D-galactopyranoside sodium salt (**48**)



Methyl 3-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- β -D-galactopyranoside (**11**) (100.0 mg, 0.2470 mmol)を用いて、トリエチルアミン塩 (117.9 mg, 0.2470 mmol)を得た。これをイオン交換樹脂 (Na⁺ form) で処理することによって methyl 3-*O*-sulfo- β -D-galactopyranoside sodium salt (**48**) (73.1 mg, 0.2470 mmol, quant)を得た。

Property

colorless solids.

Optical rotation

$[\alpha]_D^{25} +10.7$ (*c* 1.0, H₂O).

NMR

¹H-NMR (400 MHz, D₂O)

δ 4.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-1), 4.44 (dd, *J* = 9.6, 3.2 Hz, 1H, H-3), 4.26 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H, H-4), 3.81-3.73 (m, 3H, H-5, H-6, H-6'), 3.65 (dd, *J* = 9.6, 8.0 Hz, 1H, H-2), 3.58 (s, 3H, OCH₃).

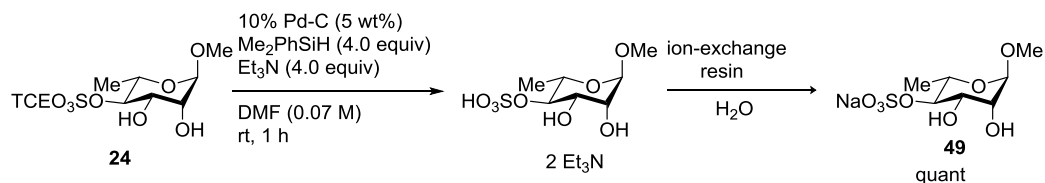
¹³C-NMR (100 MHz, D₂O)

δ 103.3, 80.3, 74.7, 68.7, 66.9, 60.8, 57.1.

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for C₇H₁₃O₉S: 273.0280 [M-Na]⁻, found *m/z* : 273.0282.

Methyl 4-*O*-sulfo- α -L-rhamnopyranoside sodium salt (**49**)



Methyl 4-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- α -L-rhamnopyranoside (**24**) (100.0 mg, 0.2570 mmol)を用いて、トリエチルアミン塩 (104.5 mg, 0.2570 mmol)を得た。これをイオン交換樹脂 (Na^+ form) で処理することによって Methyl 4-*O*-sulfo- α -L-rhamnopyranoside sodium salt (**49**) (71.9 mg, 0.2570 mmol, quant)を得た。

Property

colorless solids.

Optical rotation

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -25.7$ (c 1.0, H_2O).

NMR

^1H -NMR (400 MHz, D_2O)

δ 4.74 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-1), 4.23 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, H-4), 4.01 (dd, $J = 3.6, 1.6$ Hz, 1H, H-2), 3.94 (dq, $J = 9.6, 3.6$ Hz, 1H, H-3), 3.84 (dq, $J = 9.6$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-5), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 1.37 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-6).

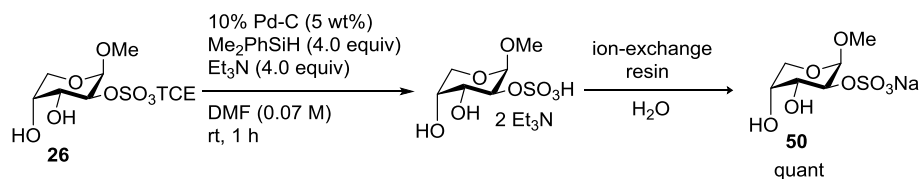
^{13}C -NMR (100 MHz, D_2O)

δ 100.4, 80.3, 70.0, 69.3, 66.6, 54.8, 16.7.

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_8\text{S}$: 257.0331 $[\text{M}-\text{Na}]^-$, found m/z : 257.0336.

Methyl 2-*O*-sulfo- β -D-arabinopyranoside sodium salt (**50**)



Methyl 2-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- β -D-arabinopyranoside (**26**) (100.0 mg, 0.2670 mmol)を用いて、トリエチルアミン塩 (119.2 mg, 0.2670 mmol)を得た。これをイオン交換樹脂 (Na⁺ form) で処理することによって methyl 2-*O*-sulfo- β -D-arabinopyranoside sodium salt (**50**) (71.1 mg, 0.2670 mmol, quant)を得た。

Property

colorless solids.

Optical rotation

$[\alpha]_D^{26} -74.6$ (*c* 1.0, H₂O).

NMR

¹H-NMR (400 MHz, D₂O)

δ 5.17 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-1), 4.52 (dd, *J* = 10.0 Hz, 4.0 Hz, 1H, H-2), 4.14-4.11 (m, 1H, H-4), 4.01 (dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 1H, H-3), 3.95 (dd, *J* = 12.8 Hz, 1.2 Hz, 1H, H-5), 3.95 (dd, *J* = 12.8 Hz, 2.0 Hz, 1H, H-5), 3.47 (s, 3H, OCH₃).

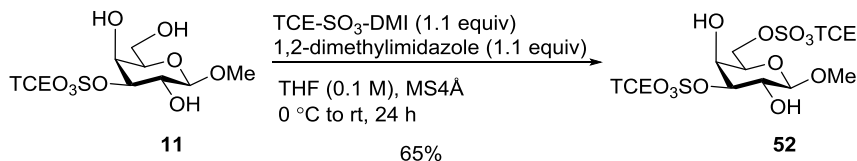
¹³C-NMR (100 MHz, D₂O)

δ 97.8, 75.4, 69.0, 66.6, 62.3, 55.2.

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for C₆H₁₁O₈S₁ [M-Na]⁻ 243.0174, found *m/z*: 243.0169.

Methyl 3,6-bis-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- β -D-galactopyranoside (**52**)



Methyl 3-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- β -D-galactopyranoside (**11**) (85.6 mg, 0.220 mmol)に DCM (2.2 mL, 0.1 M)を加えて反応液に MS4 Å および 1,2-ジメチルイミダゾールの DCM 溶液 (1.0 M, 0.24 mL, 0.242 mmol, 1.1 equiv)を加え、0 °C に冷却し、10 分間攪拌した。硫酸化試薬 TCE-SO₃-DMI (115.2 mg, 0.242 mmol, 1.1 equiv)を加えた後、室温に昇温し、24 時間攪拌した。MA4Å をセライトろ過により除去した後、DCM で抽出を行い、有機相を塩酸 (0.1 M in H₂O)および精製水で順次洗浄した後、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去し、反応液を濃縮乾固した後にシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ : AcOEt = 3 : 1) により分離、精製して methyl 3,6-bis-*O*,*O'*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- β -D-galactopyranoside (**52**) (87.8 mg, 0.143 mmol, 65%)を得た。

Property

oilless.

TLC

R_f value on TLC 0.42 (CHCl₃ : AcOEt = 3 : 1).

Optical rotation

[α]_D²⁴ +40.8 (c 1.0, CDCl₃).

NMR

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 4.96 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.83 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.74 (s, 2H, CH₂CCl₃), 4.65-4.55 (m, 3H, H-3, H-6, H-6'), 4.34 (brs, 1H, H-4), 4.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-1), 3.94-3.87 (m, 2H, H-2, H-5), 3.58 (s, 3H, OCH₃).

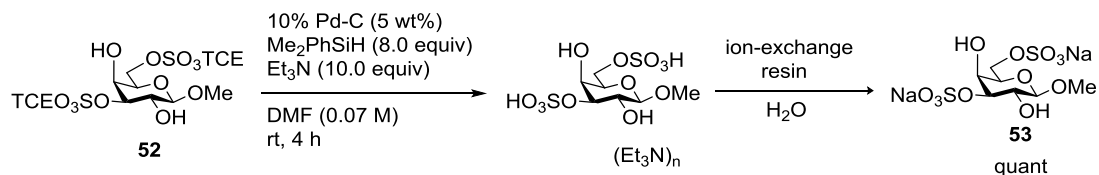
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 103.6, 92.42, 92.36, 85.1, 80.0, 79.7, 71.6, 71.2, 68.5, 66.6, 57.7.

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₆³⁵Cl₆NaO₁₂S₂: 636.8112 [M+Na]⁺ found m/z: 636.8122.

Methyl 3,6-bis-*O*-sulfo- β -D-galactopyranoside sodium salt (**53**)



Methyl 3,6-bis-*O,O'*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- β -D-galactopyranoside (**52**) (100.0 mg, 0.1630 mmol)および 10%Pd-C (5 w/w, 5.000 mg)、トリエチルアミン (194.4 mg, 1.630 mmol, 10.0 equiv)に DMF (2.3 mL, 0.07 M)を加えて室温で 10 分撹拌した。ついで反応液にジメチルフェニルシラン (88.9 mg, 0.6520 mmol, 4.0 equiv)を加えて 30 分撹拌した後、再度ジメチルフェニルシラン (88.9 mg, 0.6520 mmol, 4.0 equiv)を加えて 30 分撹拌した。反応終了後ろ紙を用いてろ過により 10%Pd-C を除去した後、酢酸エチルと水との分液操作により有機相を精製水で洗浄し、水相を凍結乾燥しトリエチルアミン塩 (186.8 mg)を得た。基質を再度精製水で溶かし、活性炭を加えろ紙によるろ過で活性炭を除去した後、イオン交換樹脂(Na⁺ form)を通し、凍結乾燥を 3~5 回行うことで methyl 3,6-bis-*O*-sulfo- β -D-galactopyranoside sodium salt (**53**) (65.0 mg, 0.1630 mmol, quant)を得た。

Property

colorless solids.

Optical rotation

$[\alpha]_D^{25} +6.67$ (*c* 1.0, H₂O).

NMR

¹H-NMR (400 MHz, D₂O)

δ 4.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-1), 4.37-4.34 (m, 2H, H-3, H-4), 4.25 (dd, *J* = 10.8, 5.6 Hz, 1H, H-6), 4.21 (dd, *J* = 10.8, 6.0 Hz, 1H, H-6), 4.01 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-5), 3.67 (dd, *J* = 9.6, 8.0 Hz, 1H, H-2), 3.60 (s, 3H, OCH₃).

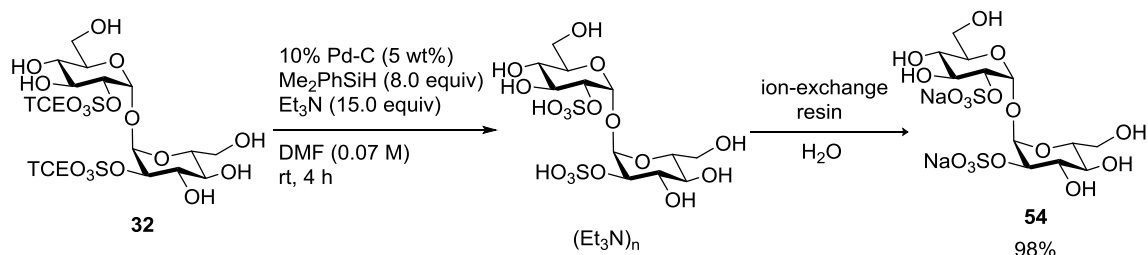
¹³C-NMR (100 MHz, D₂O)

δ 103.3, 80.0, 72.3, 68.6, 67.0, 66.7, 57.2.

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for C₇H₁₂NaO₁₂S₂: 374.9667 [M-Na]⁻, found *m/z*: 374.9658.

2,2'-bis-*O*-sulfo- α -D-trehalose sodium salt (**54**)



2,2'-bis-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- α -D-trehalose (**32**) (50.0 mg, 0.0656 mmol)および 10%Pd-C (5 w/w, 2.50 mg)、トリエチルアミン (117.3 mg, 0.984 mmol, 4.0 equiv) に DMF (3.5 mL, 0.07 M)を加えて室温で 10 分撹拌した。ついで反応液にジメチルフェニルシラン (35.8 mg, 0.262 mmol, 4.0 equiv)を加えて 30 分撹拌した後、再度ジメチルフェニルシラン (35.8 mg, 0.262 mmol, 4.0 equiv)を加えて 30 分撹拌した。反応終了後ろ紙を用いてろ過により 10%Pd-C を除去した後、酢酸エチルと水との分液操作により有機相を精製水で洗浄し、水相を凍結乾燥しトリエチルアミン塩(87.6 mg)を得た。基質を再度精製水で溶かし、活性炭を加えろ紙によるろ過で活性炭を除去した後、イオン交換樹脂 (Na⁺ form)を通し、凍結乾燥を 3~5 回行うことで 2,2'-bis-*O*-sulfo- α -D-trehalose sodium salt (**54**) (35.1 mg, 0.0642 mmol, 98%)を得た。

Property

colorless solids.

Optical rotation

$[\alpha]_D^{25} +67.4$ (c 1.0, H₂O).

NMR

¹H-NMR (400 MHz, D₂O)

δ 5.47 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H, H-1 and H-1'), 4.22 (dd, $J = 10.0, 3.6$ Hz, 2H, H-2 and H-2'), 3.98 (dt, $J = 10.4, 3.2$ Hz, 2H, H-5 and H-5'), 3.94 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H, H-4 and 4'), 3.82 (m, 4H, H-6 and H-6'), 3.61 (dd, $J = 10.0, 9.6$ Hz, 2H, H-3 and H-3').

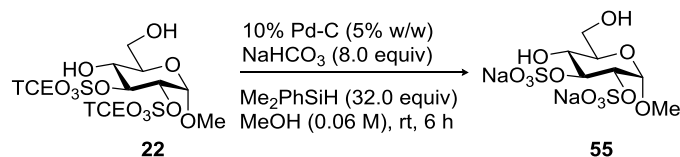
¹³C-NMR (100 MHz, D₂O)

δ 92.0, 76.9, 71.7, 70.7, 69.0, 59.8.

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₂₀NaO₁₇S₂ [M-Na]⁻ 523.0039, found m/z: 523.0024.

Methyl 2,3-bis-*O*-sulfo- α -D-glucopyranoside sodium salt (**55**)



Methyl 2,3-bis-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- α -D-glucopyranoside (**22**) (50.0 mg, 0.0810 mmol)および 10%Pd-C (5 w/w, 2.5 mg)、NaHCO₃ (64.8 mg,0.810 mmol, 8.0 equiv)に MeOH (1.2 mL, 0.07 M)を加えて室温で 10 分攪拌した。ついで反応液にジメチルフェニルシラン (44.5 mg, 0.324 mmol, 4.0 equiv)を加えて 30 分攪拌した後、再度ジメチルフェニルシラン (44.5 mg, 0.324 mmol, 4.0 equiv)を加えて 30 分攪拌した。この操作を原料が消失するまで合計 7 回繰り返した。なお、原料消失の確認は Mass 測定で行った。反応終了後ろ紙を用いてろ過により 10%Pd-C を除去した後、酢酸エチルと水との分液操作により有機相を精製水で洗浄し、水相を凍結乾燥した。基質を再度精製水で溶かし、ゲルろ過(Sephadex G-10)により分離、精製を行い、凍結乾燥を 3~5 回行うことで methyl 2,3-bis-*O*-sulfo- α -D-glucopyranoside sodium salt (**55**) (29.5 mg, 0.0740 mmol, 92%)を得た。

Property

colorless solids.

Optical rotation

$[\alpha]_D^{25} +16.7$ (*c* 1.0, H₂O).

NMR

¹H-NMR (400 MHz, D₂O)

δ 5.15 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-1), 4.53 (dd, *J* = 10.0, 8.8 Hz, 1H, H-3), 3.98 (dt, *J* = 10.0, 3.6 Hz, 1H, H-2), 3.88 (dd, *J* = 12.4, 1.2 Hz, 1H, H-6), 3.82 (dd, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 1H, H-6'), 3.73-3.66 (m, 2H, H-4 and 5), 3.45(s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O)

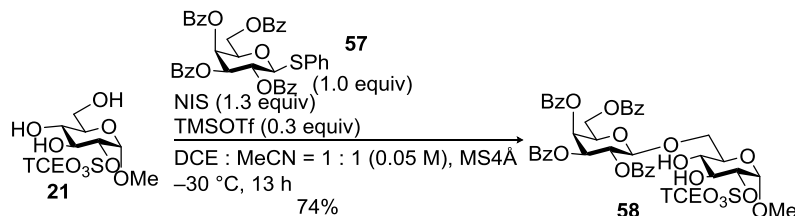
δ 97.2, 79.0, 75.0, 71.1, 68.6, 60.3, 55.1.

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for C₇H₁₂NaO₁₂S₂: 374.9667 [M-Na]⁻, found *m/z*: 374.9661.

Methyl

O-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-2-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)Sulfo- α -D-glucopyranoside (**58**)



硫酸化糖 **21** (40.8 mg, 0.10 mmol)、チオグリコシド **57** (68.8 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv)、MS4 Å (350 mg) および NIS (29.5 mL, 0.13 mmol, 1.3 equiv) に DCE と MeCN の混合溶媒 (2.0 mL, 1 : 1) を加え、室温で 10 分撹拌した。そこから -30 °C に冷却し、TMSOTf (5.4 μ L, 0.03 mmol, 0.3 equiv) を加え 13 時間撹拌した。反応後、MS4 Å をセライトろ過により除去した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出を行い、有機相を飽和 NaHCO₃ 水溶液、精製水と飽和食塩水にて順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去して粗生成物得た。得られた粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ : AcOEt = 3 : 1) にて精製し、化合物 **58** (72.6 mg, 0.070 mmol, 74%) を得た。

Property

amorphous.

Optical rotation

$[\alpha]_D^{25} +103.6$ (*c* 1.0, CHCl₃).

TLC

R_f value on TLC 0.49 (CHCl₃ : AcOEt = 10 : 1).

NMR

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 8.10-7.20 (m, 20H), 6.02 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, Gal H-4)*, 5.83 (dd, *J* = 10.4, 8.0 Hz, 1H, Gal H-2), 5.66 (dd, *J* = 10.4, 3.2 Hz, 1H, Gal H-3), 4.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Gal H-1), 4.92–4.87 (m, 2H, CH₂CCl₃, Glu H-1) 4.75–4.69 (m, 2H, CH₂CCl₃, Gal H-6), 4.46 (dd, *J* = 11.2, 6.0 Hz, 1H, Gal H-6), 4.40–4.35 (m, 2H, Gal H-5, Glu H-2), 4.22 (dd, *J* = 10.8, 2.8 Hz, 1H, Glu H-6), 3.97-3.86 (m, 2H, Glu H-3, Glu H-6) 3.78-3.72 (m, 1H, Gal H-5), 3.48 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, Glu H-4), 3.24 (s, 3H, OMe), 3.12 (brs, 2H, Glu-3-OH, Glu-4-OH).

* Gal H-4 は Gal H-5 とカップリングしていないため、doublet となった。

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 166.2, 165.6, 165.5, 165.4, 133.7, 133.5, 133.4, 133.3, 129.9, 129.8, 129.7, 129.6,

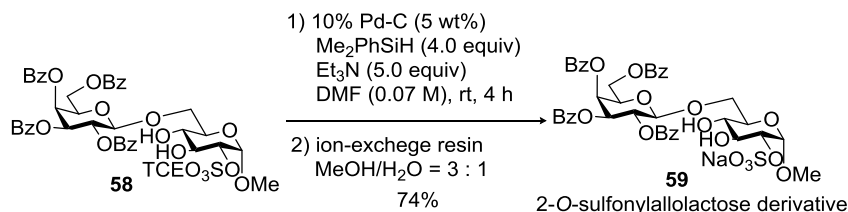
129.2, 129.0 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 101.8, 96.3, 92.6, 82.1, 79.7, 71.6, 71.4, 71.3, 70.8, 69.6, 69.4, 68.8, 68.1, 62.0, 55.2.

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{41}^{35}\text{Cl}_3\text{NaO}_{18}\text{S} [\text{M}+\text{Na}]^+$ 1005.0971, found m/z: 1005.0989.

Methyl

O-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-2-*O*-Sulfo- α -D-glucopyranoside sodium salt (**59**)



Property

colorless solids.

Optical rotation

$[\alpha]_D^{25} +63.8$ (c 0.25, 1 : 1 = CHCl₃ / MeOH).

NMR

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD)

δ 8.09-7.20 (m, 20H), 6.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H, Gal H-4) *, 5.78-5.74 (m, 2H, Gal H-2 and Gal H-3), 5.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Gal H-1), 4.77 (d, J = 3.6 Hz, 1H, Glu H-1), 4.92-4.87 (m, 2H, Gal H-5 and Gal H-6) 4.48 (dd, J = 10.0, 3.6 Hz, 1H, Gal H-6), 4.33-4.27 (m, 1H, Glu H-5), 4.04 (dd, J = 10.0, 3.6 Hz, 1H, Glu H-2), 3.77-3.66 (m, 3H, Glu H-3, Glu H-6 and Glu H-6'), 3.23-3.17 (m, 1H, Glu H-4), 3.07 (s, 3H, OMe).

*Gal H-4 は Gal H-5 とカップリングしていないため、doublet となった。

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD)

δ 167.5, 167.2, 167.1, 166.7, 134.9, 134.6, 134.5, 134.4, 130.9, 130.8, 130.7, 130.6, 130.5, 130.2, 129.9, 129.6, 129.5, 129.4, 103.0, 99.0, 78.7, 73.2, 72.9, 72.4, 72.3, 72.1, 71.6, 71.4, 70.1, 63.5, 55.4.

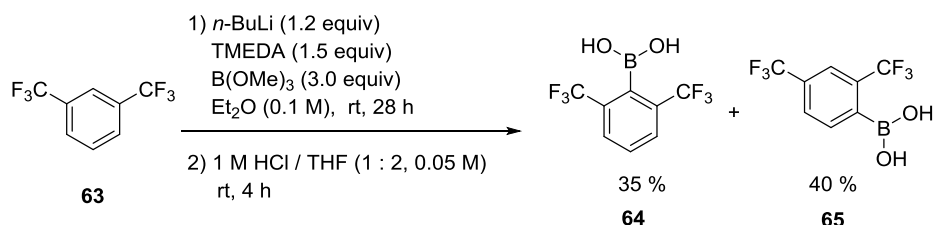
ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for C₄₁H₃₉O₁₈S [M-Na]⁻ 851.1862, found m/z : 851.1826.

第3章に関する実験

2,6-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (**64**)

2,4-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (**65**)



アルゴン雰囲気下、1,3- bis(trifluoromethyl)benzene (**63**) (5.4 g, 25 mmol)をジエチルエーテル (250 mL, 0.10 M)に溶解し、テトラエチレンジアミン (1.56 M in *n*-hexane, 5.6 mL, 37.5 mmol, 1.5 equiv)を加えた。これを-78 °Cに冷却し、*n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (19 mL, 45.0 mmol, 1.2 equiv)を加え、4時間攪拌した。その後トリメチルボラート (8.4 mL, 75 mmol, 3.0 equiv)を加え、すぐに室温に昇温し24時間攪拌した。その後、塩酸 (1 M in H₂O)とテトラヒドロフランの混合溶液 (1 : 2, 400 mL)を加え4時間攪拌した。酢酸エチルにより抽出し、有機相を精製水と飽和食塩水にて順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane : AcOEt = 4 : 1)にて精製し、ボロン酸 **64** (2.3 g, 8.9 mmol, 35%)とボロン酸 **65** (2.6 g, 10.0 mmol, 40%)を得た。

2,6-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (**64**)

Property

yellow solids.

TLC

R_f value on TLC 0.34 (hexane : EtOAc = 4 : 1).

NMR

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD)

δ 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.69 (t, *J* = 7.46 Hz, 1H).

2,4-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (**65**)

Property

yellow solids.

TLC

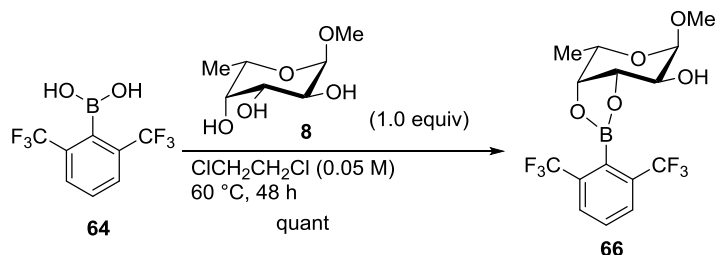
R_f value on TLC 0.15 (4:1 hexane/EtOAc).

NMR

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD)

δ 7.95 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H).

Methyl- α -L-fucopyranoside 3,4-[2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl]boronic ester (**66**)



2,6-Bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (**64**) (51.6 mg, 0.200 mmol)と methyl- α -L-fucopyranoside (**8**) (35.6 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv)を DCM (4.0 mL, 0.05 M)に懸濁させ、60 °C で 24 時間攪拌した。DCM で抽出を行い、有機相を精製水と飽和食塩水にて順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 4 : 1)にて精製し、ボロン酸エステル **66** (90.0 mg, 0.2mmol, quant)を得た。

Property

colorless oil.

TLC

R_f value on TLC 0.47 (hexane : EtOAc = 4 : 1).

Optical rotation

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} -47.0$ (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.78 (dd, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H, H-3), 4.77 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H-1), 4.51 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H, H-4), 4.22 (dq, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 1H, H-5), 4.08 (ddd, *J* = 4.4, 4.4, 4.0 Hz, 1H, H-2), 3.51 (s, 3H, OMe), 2.80 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, OH-2), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-6).

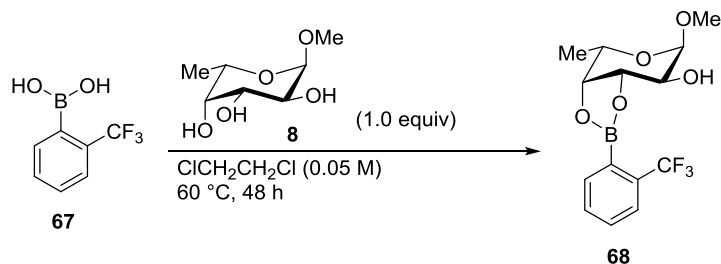
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 134.7 (q, ²*J*_{C-F} = 31.6 Hz), 130.0, 128.6 (q, ³*J*_{C-F} = 3.2 Hz) 123.8 (q, ¹*J*_{C-F} = 272.6 Hz), 96.8, 78.1, 77.1, 67.4, 64.3, 55.3, 15.6.

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₅¹¹BF₆ NaO₅ [M+Na]⁺ 423.0814, found *m/z*: 423.0823.

Methyl- α -L-fucopyranoside 3,4-[2- (trifluoromethyl)phenyl]boronic ester (**68**)



2-(Trifluoromethyl)phenylboronic acid (**67**) (37.9 mg, 0.200 mmol) と methyl- α -L-fucopyranoside (**8**) (35.6 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) を DCM (4.0 mL, 0.05 M) に懸濁させ、 60°C で 24 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して粗生成物としてボロン酸エステル **68** (66.4 mg, 0.200 mmol, quant) を得た。その後、通常の有機相/水相二相系の分液操作での安定性の検証を行ったところ、分解してしまうことがわかった。

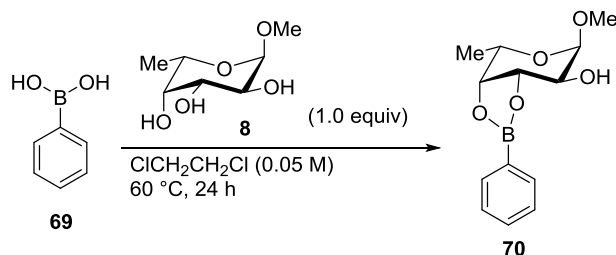
Property

colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ 7.86 (dd, $J = 5.2, 3.6$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 5.2, 3.6$ Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 4.82 (dd, $J = 8.0, 4.4$ Hz, 1H, H-3), 4.76 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-1), 4.53 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H, H-4), 4.26 (dq, $J = 1.6, 6.4$ Hz, 1H, H-5), 4.15 (brt, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-2), 3.50 (s, 3H, OMe), 2.90 (brs, 1H, OH-2), 1.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-6).

Methyl- α -L-fucopyranoside 3,4-phenylboronic ester (**70**)



Phenylboronic acid (**69**) (24.3 mg, 0.200 mmol)と methyl - α -L-fucopyranoside (**8**) (35.6 mg, 0.2000 mmol, 1.0 equiv)を DCM (2.0 mL, 0.1 M)に溶解し、 60°C で 24 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して粗生成物としてボロン酸エステル **70** (52.8 mg, 0.19 mmol, 88%)を得た。その後、通常の有機相/水相二相系の分液操作での安定性の検証を行ったところ、分解してしまうことがわかった。

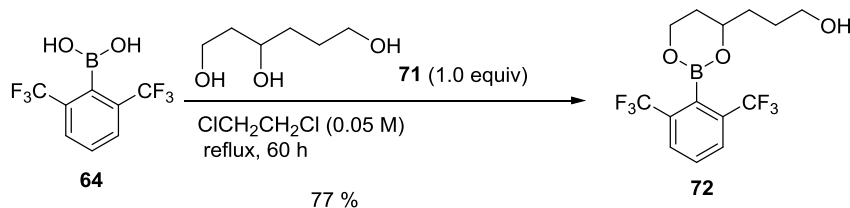
Property

colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ 7.85 (dd, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.77 (dd, $J = 7.6, 4.4$ Hz, 1H, H-3), 4.75 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-1), 4.48 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H, H-4), 4.26 (dq, $J = 2.0, 6.4$ Hz, 1H, H-5), 4.12 (dd, $J = 6.8, 4.4$ Hz, 1H, H-2), 3.47 (s, 3H, OMe), 2.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, OH-2), 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-6).

3-{2-[2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl]-1,3,2-dioxaborinan-4-yl}propan-1-ol (**72**)



2,6-Bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (**64**) (1.50 g, 5.70 mmol) と 1,3,6-hexanetriol (**71**) (760 mg, 5.70 mmol, 1.0 equiv)を DCE (114 mL, 0.05 M)に懸濁させ、80 °C で 60 時間攪拌した。DCM で抽出を行い、有機相を精製水と飽和食塩水にて順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 4 : 1)にて精製し、ボロン酸エステル **72** (1.50 g, 4.40 mmol, 77%)を得た。

Property

colorless oil.

TLC

R_f value on TLC 0.16 (hexane : EtOAc = 4 : 1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.08-4.21 (m, 3H), 3.67-3.64 (m, 2H), 2.06-1.87 (m, 2H), 1.78-1.64 (m, 5H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 133.68 (q, ²*J*_{C-F} = 31 Hz), 129.0, 128.58 (q, ³*J*_{C-F} = 4.3 Hz), 124.30 (q, ¹*J*_{C-F} = 272 Hz), 72.33, 62.56, 61.95, 32.97, 31.84, 28.37.

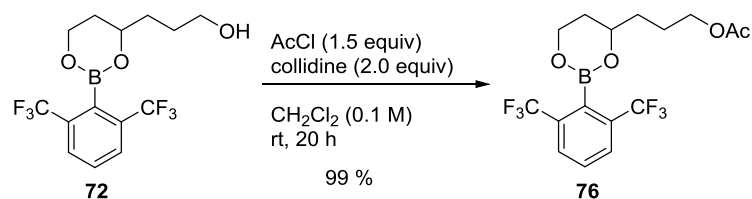
IR (neat)

2952, 2927, 2872, 2840, 1488, 1431, 1343, 1295, 1197, 1168, 1131, 1088, 1066, 812, 746, 676 cm⁻¹.

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₅¹¹BF₆NaO₃ [M+Na]⁺ 379.0916, found *m/z*: 379.0918.

3-(2-(2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborinan-4-yl)propyl acetate (**76**)



窒素雰囲気下、ボロン酸エステル **72** (100.0 mg, 0.2800 mmol) を DCM (2.8 mL, 0.1 M) に溶解し、コリジン (74 μL , 0.5600 mmol, 2.0 equiv)、塩化アセチル (30 μL , 0.4200 mmol, 1.5 equiv) を順次加えて 20 時間撹拌した。反応後、塩酸 (1.0 M in H_2O) を加え酢酸エチルで抽出を行い、有機相を精製水と飽和食塩水にて順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane : AcOEt = 9 : 1)にて精製し、ボロン酸エステル **76** (110.2 mg, 0.2800 mmol, 99%)を得た。

Property

colorless oil.

TLC

R_f value on TLC 0.81 (hexane : EtOAc = 8 : 1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3)

δ 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 8.0, 1H), 4.21-4.07 (m, 5H), 2.03 (s, 3H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.97-1.60 (m, 5H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3)

δ 171.13, 133.70 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 31.1 Hz), 129.0, 128.58 (q, $^3J_{\text{C-F}}$ = 3.1 Hz), 124.31 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 272 Hz), 71.80, 64.17, 61.86, 32.95, 31.75, 24.24, 20.90.

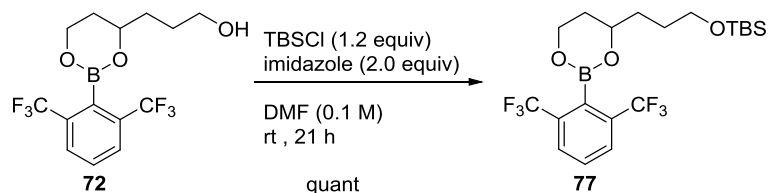
IR (neat)

2960, 2923, 2891, 2850, 1740, 1577, 1487, 1433, 1368, 1344, 1296, 1243, 1199, 1177, 1132, 1089, 1069, 818, 746, 676, cm^{-1} .

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}^{11}\text{BF}_6\text{NaO}_4$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ 421.1021, found m/z : 421.1028.

{3-{2-[2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl]-1,3,2-dioxaborinan-4-yl}propoxy}(tert-butyl)dimethylsilane (**77**)



窒素雰囲気下、ボロン酸エステル **72** (100.0 mg, 0.2800 mmol)、イミダゾール (38.0 mg, 0.5600 mmol, 2.0 equiv)、TBSCl (51.0 mg, 0.3400 mmol, 1.2 equiv) をジメチルホルムアミド (2.8 mL, 0.1 M) に溶解させ、室温で 21 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、有機相を精製水と飽和食塩水にて順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 9 : 1) にて精製し、ボロン酸エステル **77** (138 mg, 0.2800 mmol, quant) を得た。

Property

colorless oil.

TLC

R_f value on TLC 0.67 (hexane : EtOAc = 9 : 1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.21-4.10 (m, 3H), 3.64-3.61 (m, 2H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.93-1.91 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 133.7 (q, ²*J*_{C-F} = 31.2 Hz), 128.9 128.6 (q, ³*J*_{C-F} = 4.2 Hz), 124.3 (q, ¹*J*_{C-F} = 272.6 Hz), 72.2, 62.9, 61.9, 32.9, 31.7, 28.2, 25.9, 18.3, -5.4.

IR (neat)

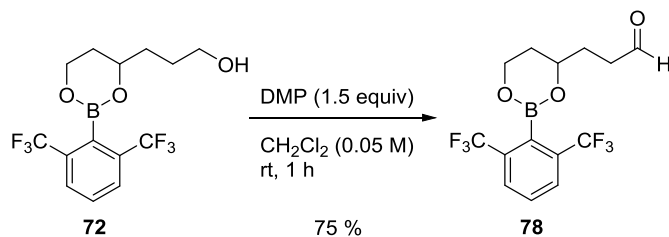
2955, 2935, 2858, 1578, 1486, 1432, 1343, 1296, 1257, 1199, 1134, 959 cm⁻¹.

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₉¹¹BF₆NaO₃Si [M+Na]⁺ 493.1780, found *m/z*: 493.1786.

3-{2-[2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl]-1,3,2-dioxaborinan-4-yl}propanal (**78**)

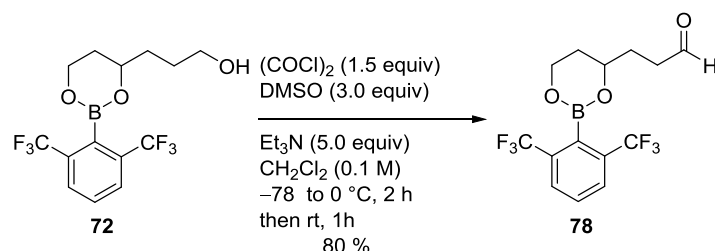
方法-1



窒素雰囲気下、DMP (68.2 mg, 0.160 mmol, 1.5 equiv)の DCM (1.1 mL)溶液に、DCM (1.1 ml)に溶解したボロン酸エステル **72** (38.2 mg, 0.110 mmol)を滴下し室温で 1 時間攪拌した。TLC にて反応終了を確認後、チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和 NaHCO_3 水溶液(1 : 1)を加え、30 分攪拌した。酢酸エチルで抽出を行い、有機相を精製水と飽和食塩水にて順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 4 : 1)にて精製し、アルデヒド体 **78** (25.4 mg, 0.0830 mmol, 75%)を得た。

3-{2-[2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl]-1,3,2-dioxaborinan-4-yl}propanal (**78**)

方法-2



窒素雰囲気下、塩化オキサリル (128 μL , 1.50 mmol, 1.5 equiv)を DCM (5.0 mL)に溶解させ-78 $^\circ\text{C}$ に冷却した。DMSO (180 μL , 3.00 mmol, 3.0 equiv)をボロン酸エステル **72** (356.0 mg, 1.00 mmol)の DCM (5.0 mL)溶液を反応溶液に加え 30 分撹拌した。トリエチルアミン(696 μL , 5.00 mmol, 5.0 equiv)を加え 2 時間撹拌した後、0 $^\circ\text{C}$ に昇温して 1 時間撹拌した。反応後、飽和 NH_4Cl 水溶液を加えた。DCM で抽出を行い、有機相を精製水と飽和食塩水にて順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 4 : 1) にて精製し、アルデヒド体 **78** (280 mg, 0.79 mmol, 80%)を得た。

Property

colorless oil.

TLC

R_f value on TLC 0.43 (hexane : EtOAc = 4 : 1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3)

δ 9.79 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.22-4.09 (m, 3H), 2.72-2.56 (m, 2H), 2.08-1.80 (m, 4H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3)

δ 201.8, 133.7 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 31 Hz), 129.0, 128.6 (q, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4.2 Hz), 124.3 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 272.7 Hz), 71.3, 61.9, 39.5, 31.8, 28.7.

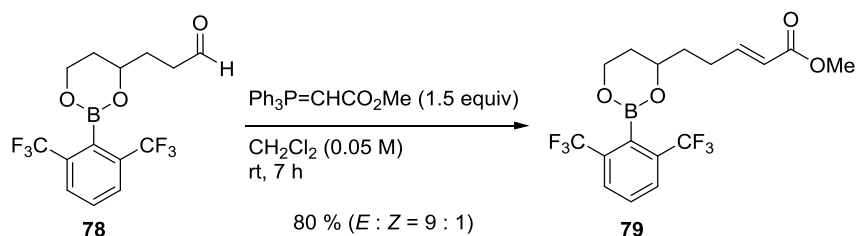
IR (neat)

2953, 2927, 1725, 1577, 1487, 1431, 1344, 1295, 1200, 1168, 1131, 1987, 1068, 818, 749, 676 cm^{-1} .

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}^{11}\text{BF}_6\text{NaO}_5$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ 377.0759, found m/z: 377.0749.

(*E*)-methyl-{2-[2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl]-1,3,2-dioxaborinan-4-yl}pent-2-enoate
(**79**)



アルデヒド体 **78** (30.6 mg, 0.0860 mmol)を DCM (2.0 mL, 0.05 M)に溶解させ 0 °C に冷却した。(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸メチル (50.4 mg, 0.130 mmol, 1.5 equiv)を加え、室温で7時間攪拌した。反応後、飽和 NH_4Cl 水溶液を加えた。DCM で抽出を行い、有機相を精製水と飽和食塩水にて順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 4 : 1)にて精製し、ボロン酸エステル **79** (28.0 mg, 0.790 mmol, 80%)を得た。

Property

colorless oil.

TLC

R_f value on TLC 0.52 (hexane : EtOAc = 4 : 1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3)

δ 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (dt, J = 16.0 Hz, 7.2 Hz, 1H), 5.84 (dt, J = 16.0 Hz, 7.2 Hz, 1H), 4.21-4.08 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.42-2.29 (m, 2H), 2.05-1.91 (m, 2H), 1.84-1.69 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3)

δ 167.01, 148.43, 133.71 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 31 Hz), 129.0, 128.6 (q, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4.2 Hz), 124.3 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 272 Hz), 121.47, 71.27, 61.80, 51.40, 34.75, 31.68, 27.58.

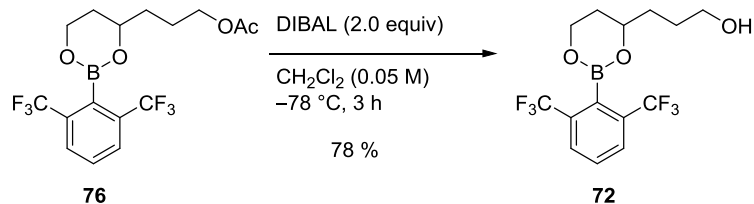
IR (neat)

2952, 2920, 2847, 1725, 1652, 1578, 1488, 1436, 1343, 1295, 1199, 1167, 1131, 1081, 986, 819, 742, 676 cm^{-1} .

ESI-HRMS

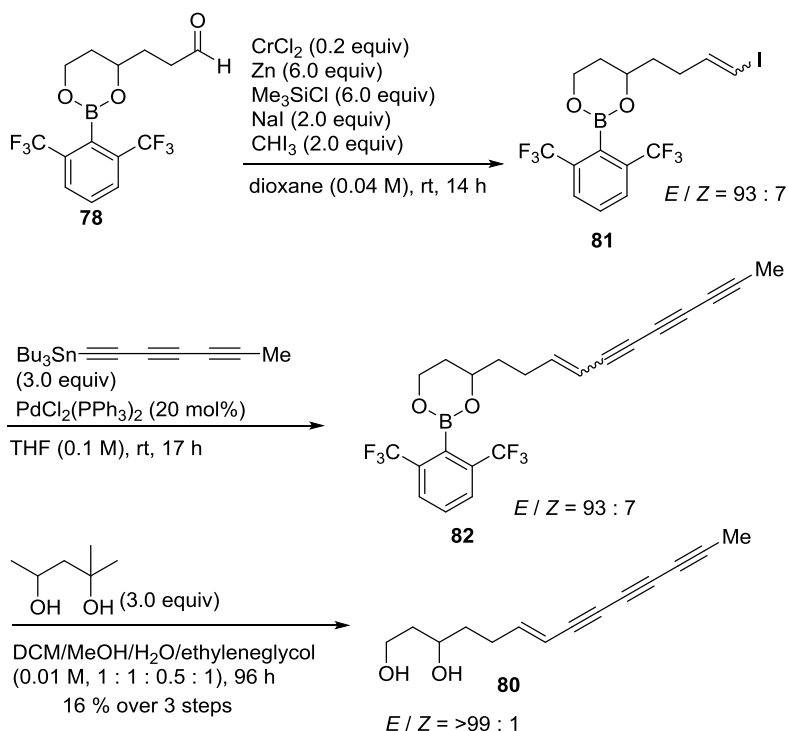
HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}^{11}\text{BF}_6\text{NaO}_4$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ 433.1021, found m/z : 433.1015.

3-{2-[2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl]-1,3,2-dioxaborinan-4-yl}propan-1-ol (**72**)



アルゴン雰囲気下、ボロン酸エステルのアセチル体 **76** (79.0 μL , 0.110 mmol) を DCM (2.0 mL) に溶解させ -78 $^\circ\text{C}$ に冷却した。DIBAL (1.02 M in *n*-hexane, 0.22 mL, 0.220 mmol, 2.0 equiv) を滴下し、1 時間攪拌した。TLC で反応終了を確認後、酢酸エチルを少量加え反応を止めた。飽和酒石酸ナトリウムカリウム四水和物水溶液 (6.0 mL) 加え室温で 10 分間攪拌した後、飽和 NH_4Cl 水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出を行い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 1 : 1) にて精製し、無色のボロン酸エステル **72** (30.7 mg, 0.0860 mmol, 78%) を得た。

(*E*)-tetradeca-6-en-8,10,12-triyn-1,3-diol (**80**)



アルゴン雰囲気下、 CrCl_2 (5.6 mg, 0.04600 mmol, 0.2 equiv)、 Zn (90.4 mg, 1.380 mmol, 6.0 equiv)、無水 NaI (70.2 mg, 0.4600 mmol, 2.0 equiv) を dioxane (2.8 mL, 0.08 M) で溶解させた後、 Me_3SiCl (0.17 mL 1.38 mmol, 6.0 equiv) を加え室温で 40 分撹拌した。そこに、アルデヒド体 **78** (81.2 mg, 0.2300 mmol) および CHI_3 (181.2 mg, 0.4600 mmol, 2.0 equiv) の dioxane 溶液 (2.8 mL, 0.08 M) を加え室温で 14 時間撹拌した。反応後、精製水を加えヘキサンで抽出を行い、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和食塩水にて順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 10 : 1) にて精製し、無色液体のビニルヨード体 **81** およびビニルクロロ体の混合物 (90.0 mg, ビニルヨード体 : ビニルクロロ体 = 86 : 14, ビニルヨード体の *E/Z* 比 93 : 7) を得た。つづいて、ビニルヨード体 **81** およびビニルクロロ体の混合物 (90.0 mg, ビニルヨード体 : ビニルクロロ体 = 86 : 14, ビニルヨード体の *E/Z* 比 93 : 7) とトリアルキニルスズ化合物 (102.8 mg, 0.2700 mmol, 3.0 equiv) に THF (1.3 mL, 0.1 M) を加え室温で 10 分撹拌した。次に、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (12.6 mg, 0.01800 mmol, 0.2 equiv) を加え、室温で 17 時間撹拌した。反応後、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane to hexane : AcOEt = 100 : 1) にて精製し、化合物 **82** (22.4 mg, 0.05 mmol, *E/Z* 比 93 : 7) を得た。つづいて、化合物 **82** (22.4 mg, 0.05 mmol, *E/Z* 比 93 : 7) と 2-methyl-2,4-pentanediol

(17.8 mg, 0.15 mmol, 3.0 equiv)を加え DCM / MeOH / H₂O / ethyleneglycol (5 mL, 0.01 M, 1 : 1 : 0.5 : 1) を加えて室温で 96 時間攪拌した。反応後、DCM で抽出を行い、精製水と飽和食塩水にて順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 2 : 1)にて精製し、化合物 **80** (7.9 mg, 0.04 mmol, 3 steps 16%)を得た。

Property

Amorphous.

TLC

R_f value on TLC 0.12 (hexane : AcOEt = 1 : 1).

NMR

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD)

δ 6.43 (dt, *J* = 16.0, 7.2 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.73-3.66 (m, 3H), 2.37-2.18 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.70-1.49 (m, 4H).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD)

δ 159.6, 109.2, 79.0, 75.5, 73.5, 69.1, 67.0, 65.1, 60.1, 59.6, 40.8, 37.4, 30.6, 3.86.

IR (neat)

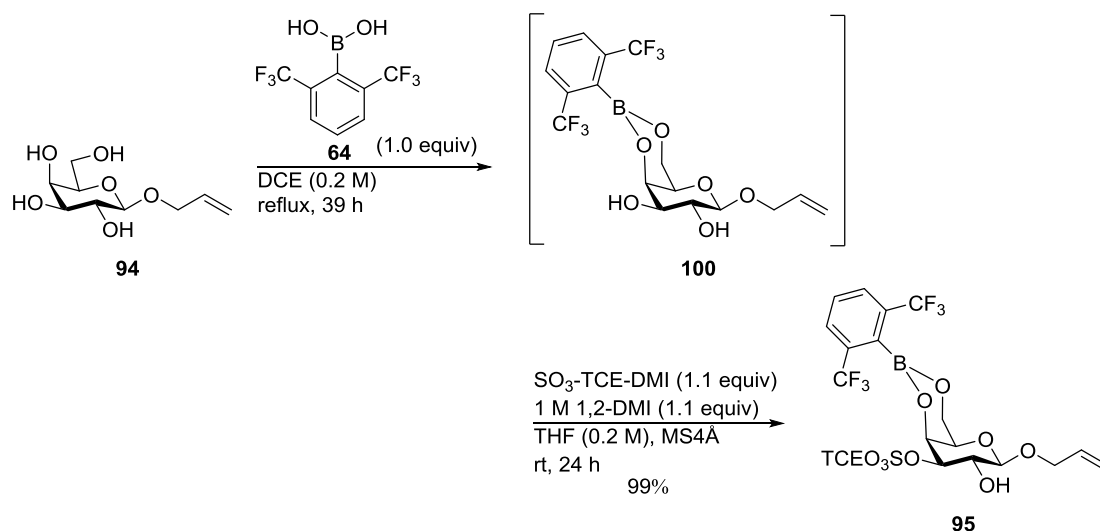
3898, 3850, 3834, 3813, 3798, 3742, 3731, 3708, 3686, 3666, 3645, 3625, 3313, 2918, 2849, 2363, 2220, 1730, 1650, 1607, 1556, 1371, 1291, 1197, 1068, 885, 843, 459, 418, 406 cm⁻¹.

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₆O₂K: 255.0781 [M+K]⁺, found m/z: 255.0782.

第4章に関する実験

Allyl 3-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- β -D-galactopyranoside
4,6-[2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl]boronic ester (**95**)



アルゴン雰囲気下、allyl β -D-galactopyranoside (**94**) (225.4 mg, 1.00 mmol)および 2,6-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (**64**) (264.2 mg, 1.00 mmol, 1.0 equiv) を DCE (5.1mL, 0.2M)に懸濁させ、加熱還流条件で 39 時間攪拌したところ黄色の溶液となった。溶媒留去後、次いでアルゴン雰囲気下、MS4 Å (1000.0 mg)および 1,2-ジメチルイミダゾールの DCM (1.0 M, 1.1 mL, 1.10 mmol, 1.1 equiv) 、THF (10.0 mL, 0.1 M) を加え、0 °C に冷却した後に 10 分間攪拌した。次いで硫酸化試薬 TCE- SO_3 -DMI (515.6 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv)を 0 °C にて加えた後、室温に昇温し、24 時間攪拌した。反応終了を確認後、MS4 Å をセライトろ過により除去した後、塩酸 (1.0 M in H_2O)を加え DCM で抽出を行い、有機相を精製水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 3 : 1)で分離、精製して硫酸化糖 **95** (649.2 mg, 0.990 mmol, 99%)を得た。

Property

yellow oils.

TLC

Rf value on TLC 0.53 (hexane : AcOEt = 3 : 1).

Optical rotation

$[\alpha]_D^{27} +33.8$ (c, 1.00, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.61 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.96 (dddd, $J = 17.2, 10.4, 5.2, 1.6$ Hz, 1H, CH=CH₂), 5.35 (dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H, CH=CH₂, *trans*), 5.26 (dq, $J = 10.4, 1.6$ Hz, 1H, CH=CH₂, *cis*), 4.90 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, CH₂), 4.75 (brd, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-4), 4.70 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, CH₂), 4.68 (dd, $J = 10.0, 3.6$ Hz, 1H, H-3), 4.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-1), 4.43 (ddt, $J = 12.4, 5.2, 1.6$ Hz, 1H, CHHCH=CH₂), 4.30 (dd, $J = 12.8, 1.2$ Hz, 1H, H-6), 4.26 (dd, $J = 12.8, 2.4$ Hz, 1H, H-6'), 4.18 (ddt, $J = 12.4, 5.2, 1.6$ Hz, 1H, CHHCH=CH₂), 3.96 (ddd, $J = 10.0, 7.6, 2.0$ Hz, 1H, H-2), 3.91 (m, 1H, H-5), 2.65 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 2-OH).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃)

δ 133.9 (q, $^2J_{C-F} = 31.2$ Hz), 133.5, 129.5, 128.7 (q, $^3J_{C-F} = 4.2$ Hz), 124.1 (q, $^1J_{C-F} = 272.6$ Hz), 118.3, 101.4, 92.6, 83.7, 79.8, 70.3, 68.8, 67.9, 67.6, 64.9.

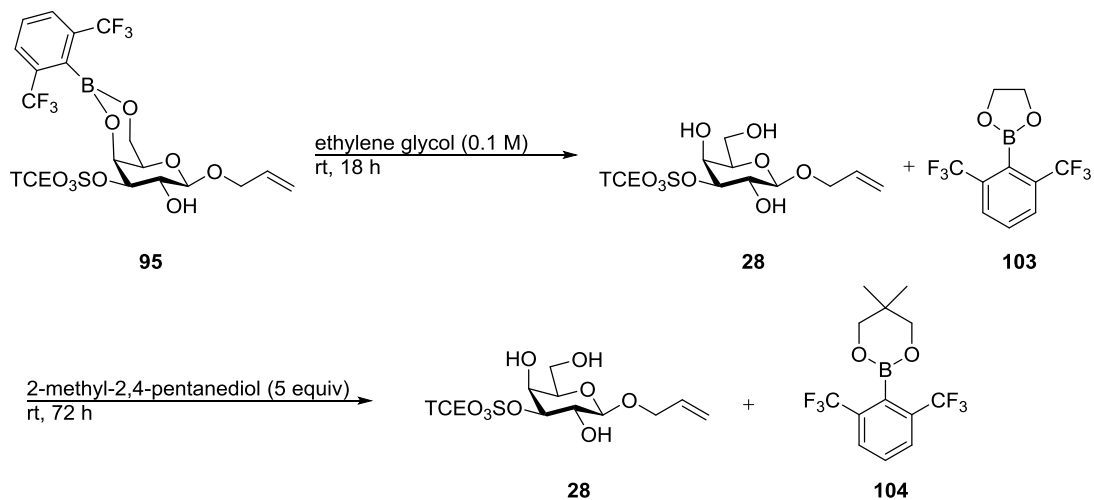
ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₈¹¹B³⁵Cl₃F₆NaO₉S [M+Na]⁺ 674.9632, found m/z: 674.9620.

IR (neat)

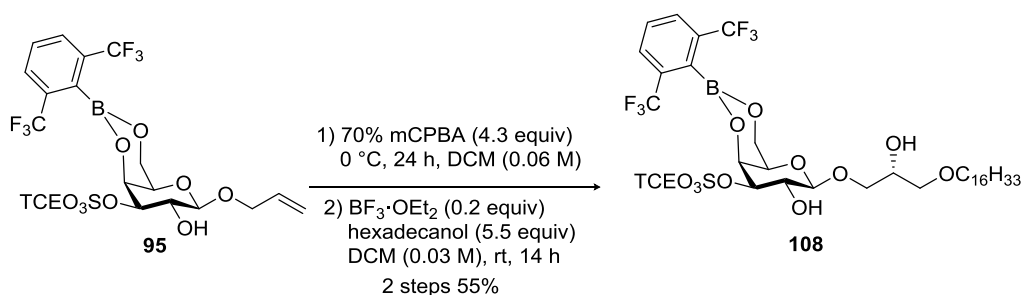
3436, 2959, 2920, 2848, 1579, 1472, 1413, 1345, 1296, 1271, 1201, 1178, 1132, 1092, 1048, 1011, 988, 907, 887, 834, 818, 775, 747, 727, 705, 679, 617, 542 cm⁻¹.

Allyl 3-*O*-(2,2,2-trichloroethyl)sulfo- β -D-galactopyranosid (**28**)



硫酸化糖 **95** (152.7 mg, 0.230 mmol) に ethylene glycol (2.3 mL, 0.1 M) を加えて室温で 18 時間攪拌し、TLC で硫酸化糖 **95** のスポットが消えていることを確認した。次いで反応液に 2-methyl-2,4-pentanediol (0.150 mL, 1.20 mmol, 5.0 equiv) を加え、室温で 72 h 攪拌した。反応液を DCM で希釈し、有機相を精製水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去して粗生成物 (264.4 mg)を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 3 : 1)にて精製し、化合物 **28** (81.0 mg, 0.18 mmol, 80%)で得た。

(4a*R*,6*R*,7*R*,8*R*,8a*S*)-2-[2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl]-6-[(*R*)-3-(hexadecyloxy)-2-hydroxypropoxy]-7-hydroxyhexahydropyrano[3,2-*d*][1,3,2]dioxaborinin-8-yl
(2,2,2-trichloroethyl) sulfate (**108**)



硫酸化糖 **95** (500.8 mg, 0.770 mmol)に DCM (13.0 mL, 0.06 M)を加えて 0 °C で 10 分間攪拌した。次いで反応液に 70% mCPBA (571.4 mg, 3.310 mmol, 4.3 equiv)を加えた後 0 °C で 24 時間攪拌した。反応後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え 2 時間攪拌し、酢酸エチルで抽出を行い、有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液をそれぞれ 2 回ずつ、精製水と飽和食塩水にて順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物および 1-hexadecanol (1.0268 g, 4.24 mmol, 5.5 equiv)と DCM (25.8 mL, 0.03 M)を加えて室温で 10 分間攪拌した。ついで反応液に BF₃·OEt₂ (19.0 μL, 0.150 mmol, 0.2 equiv)を加え室温で 14 時間攪拌した。反応後、DCM で抽出を行い、飽和 NaHCO₃ 水溶液、精製水にて順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 3 : 1)にて精製し、化合物 **108** (389.2 mg, 0.42 mmol, 55%) を得た。

Property

colorless oils.

TLC

R_f value on TLC 0.30 (hexane : AcOEt = 3 : 1).

Optical rotation

[α]_D²⁷ +31.3 (c 1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.75 (brd, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-4), 4.71 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.68 (dd, *J* = 9.6, 3.6 Hz, 1H, H-3), 4.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-1), 4.31-4.23 (m, 2H, H-6, H-6'), 4.05-3.99

(m, 1H, OCH₂CHCH₂O) 3.98-3.91 (m, 3H, H-2, H-5, OCH₂CHCH₂O), 3.84 (dd, *J* = 10.8, 3.6 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂O), 3.57 (dd, *J* = 9.6, 6.4 Hz, 1H, OCH₂CHCHO), 3.53 (dd, *J* = 9.6, 4.4 Hz, 1H, OCH₂CHCHO), 3.51-3.45 (m, 2H, OCH₂CH₂C₁₄H₂₉), 1.62-1.54 (m, 2H, OCH₂CHC₁₄H₂₉), 1.25 (m, 26H), 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃)

δ 133.8 (q, ²*J*_{C-F} = 31.2 Hz), 129.4, 128.7 (q, ³*J*_{C-F} = 4.8 Hz), 124.1 (q, ¹*J*_{C-F} = 272.0 Hz), 102.7, 92.6, 84.0, 79.8, 71.8, 71.5, 70.4, 69.6, 68.8, 67.6, 65.0, 31.9, 29.7, 29.6, 29.2, 29.61, 29.60, 29.5, 29.4, 29.3, 26.0, 22.7, 14.1.

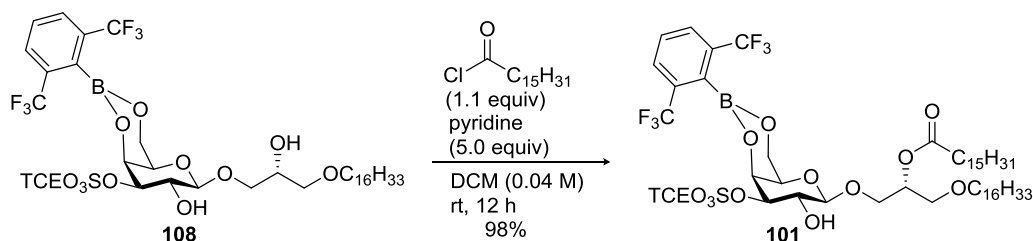
ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for C₃₅H₅₂¹¹B³⁵Cl₃F₆NaO₁₁S [M+Na]⁺933.2190, found *m/z*: 933.2192.

IR (neat)

3751, 3375, 2925, 2854, 1735, 1718, 1467, 1413, 1345, 1296, 1200, 1178, 1134, 1089, 1046, 1011, 975, 872, 834, 817, 775, 746, 726, 678, 542, 448, 438 cm⁻¹.

(*R*)-1-(((4*aR*,6*R*,7*R*,8*R*,8*aS*)-2-(2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl)-7-hydroxy-8-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)oxy)hexahydropyrano[3,2-*d*][1,3,2]dioxaborinin-6-yl)oxy)-3-(hexadecyloxy)propan-2-yl palmitate (**101**)



硫酸化糖 **108** (91.0 mg, 0.100 mmol)およびピリジン (40.4μL, 0.500 mmol)に DCM (2.5 mL, 0.04 M)を加えて室温で 10 分間撹拌した。次いで反応液に palmitoyl chloride (33.2 μL, 0.11 mmol, 1.1 equiv)を滴下し、12 時間撹拌した。反応後、酢酸エチルで抽出を行い、有機相を塩酸 (1.0 M in H₂O)、飽和 NaHCO₃ 水溶液、精製水と飽和食塩水にて順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (toluene to hexane : AcOEt = 15 : 1) にて精製し、化合物 **101** (112.5 mg, 0.098 mmol, 98%) を得た。

Property

colorless oils.

TLC

R_f value on TLC 0.74 (hexane : AcOEt = 3 : 1).

Optical rotation

[α]_D²³ +20.0 (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.27-5.21 (m, 1H, OCH₂CHCH₂), 4.93 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.73 (brd, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-4), 4.73-4.60 (m, 2H, CH₂CCl₃, H-3), 4.44 (d, *J* = 7.6 Hz 1H, H-1), 4.31-4.23(m, 2H, H-6, H-6'), 4.03 (dd, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂O), 3.95-3.88 (m, 2H, H-2, H-5), 3.85 (dd, *J* = 11.2, 4.0 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂O), 3.64 (dd, *J* = 10.4, 5.2 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂O), 3.57 (dd, *J* = 10.4, 5.2 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂O), 3.46 (ddd, *J* = 23.2, 9.2, 6.8 Hz, 2H, OCH₂CH₂C₁₄H₂₉), 2.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, COCH₂C₁₄H₂₉), 1.65-1.53 (m, 4H, COCH₂CH₂C₁₃H₂₇ and OCH₂CH₂C₁₄H₂₉), 1.25 (m, 50H), 0.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H, COCH₂C₁₃H₂₆CH₃ and OC₁₅H₃₀CH₃).

^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3)

δ 173.9, 133.8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31.2$ Hz), 129.4, 128.6 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 124.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.8$ Hz), 103.1, 92.6, 83.9, 79.8, 71.8, 71.1, 69.2, 69.0, 68.8, 67.7, 67.5, 64.9, 34.3, 31.9, 29.7, 29.62, 29.61, 29.60, 29.5, 29.45, 29.42, 29.3, 29.2, 29.0, 26.0, 25.0, 22.6, 14.1.

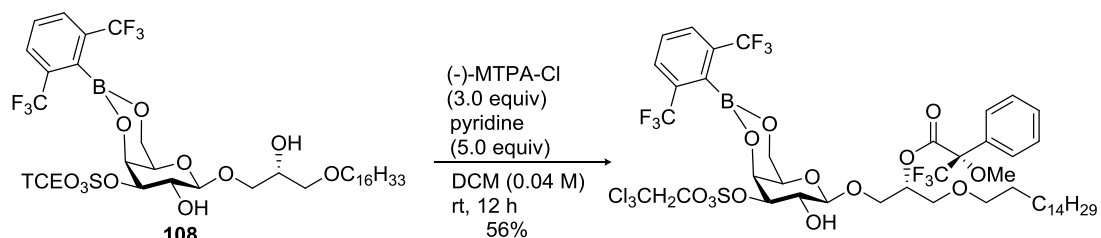
FAB-HRMS

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{51}\text{H}_{82}^{11}\text{B}^{35}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{NaO}_{12}\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1171.4589, found m/z : 1171.4519.

IR (neat)

3798, 3742, 3666, 2922, 2852, 2252, 1730, 1681, 1644, 1633, 1556, 1537, 1469, 1415, 1345, 1296, 1270, 1201, 1178, 1136, 1091 1048, 1010, 971, 906, 888, 833, 819, 784, 725, 677, 543, 433, 418 cm^{-1} .

(*R*)-1-(((4*aR*,6*R*,7*R*,8*R*,8*aS*)-2-(2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl)-7-hydroxy-8-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)oxy)hexahydropyrano[3,2-*d*][1,3,2]dioxaborinin-6-yl)oxy)-3-(hexadecyloxy)propan-2-yl (*S*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate



(-)-MTPA-Cl (75.8 mg, 0.03 mmol, 3.0 equiv) を用いた場合、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(hexane : AcOEt = 3 : 1)により分離、精製して R のエステル体の硫酸化糖(63.1 mg, 0.056 mmol, 56%)を得た。

Property

colorless oils.

TLC

R_f value on TLC 0.49 (hexane : AcOEt = 3 : 1).

Optical rotation

$[\alpha]_D^{25} +26.5$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.64-7.55 (m, 3H), 7.42-7.39 (m, 3H), 5.51-5.44 (m, 1H, OCH₂CHCH₂), 4.92 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.74 (brd, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-4), 4.71 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂CCl), 4.64 (dd, *J* = 10.8, 3.2 Hz, 1H, H-3), 4.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-1), 4.32-4.24 (m, 2H, H-6, H-6'), 4.15 (dd, *J* = 12.0, 6.8 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂O), 3.94-3.87 (m, 3H, H-2, H-5, OCH₂CHCH₂O), 3.57 (dd, *J* = 10.8, 6.0 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂O), 3.59 (s, 3H, OCH₃), 3.55 (dd, *J* = 10.8, 6.0 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂O), 3.46 (ddd, *J* = 22.4, 9.2, 6.8 Hz, 2H, OCH₂CH₂C₁₄H₂₉), 1.50-1.46 (m, 2H, OCH₂CH₂C₁₄H₂₉), 1.25 (m, 26H), 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, OC₁₅H₃₀CH₃).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃)

δ 166.7, 133.8 (q, ²*J*_{C-F} = 31.2 Hz), 132.1, 129.7, 129.5, 128.7 (q, ³*J*_{C-F} = 3.8 Hz), 128.4, 127.4, 124.1 (q, ¹*J*_{C-F} = 272.2 Hz), 123.2 (q, ¹*J*_{C-F} = 286.6 Hz), 103.4, 92.6, 83.5, 79.8, 73.8, 71.9, 69.0, 68.7, 68.5, 67.8, 67.6, 64.9, 55.5, 31.9, 29.69, 29.66, 29.65, 29.62, 29.58, 29.49, 29.42, 29.4, 25.9, 22.7, 14.1.

ESI-HRMS

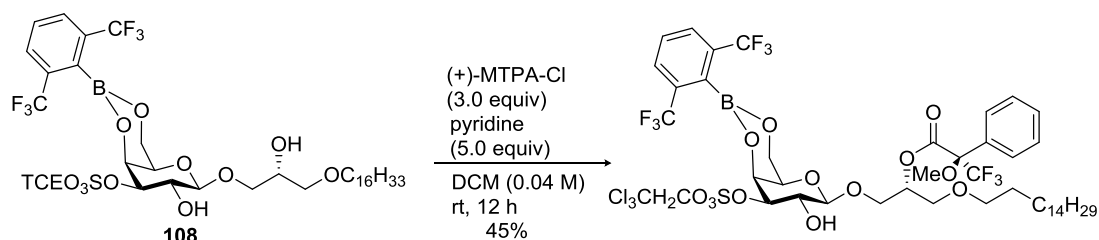
HRMS (ESI) calcd for C₄₅H₅₉¹¹B³⁵Cl₃F₉NaO₁₃S [M+Na]⁺ 1149.2589, found *m/z*:

1149.2567.

IR (neat)

3850, 3747, 3686, 3666, 3646, 3626, 2928, 2856, 1748, 1731, 1579, 1470, 1416, 1381, 1345, 1297, 1201, 1177, 1133, 1013, 975, 888, 721, 543, 507, 447, 435, 425, 411 cm^{-1} .

(*R*)-1-(((4*aR*,6*R*,7*R*,8*R*,8*aS*)-2-(2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl)-7-hydroxy-8-(((2,2,2-trichloroethoxy)sulfonyl)oxy)hexahydropyrano[3,2-*d*][1,3,2]dioxaborinin-6-yl)oxy)-3-(hexadecyloxy)propan-2-yl (*R*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate



(+)-MTPA-Cl (75.8 mg, 0.03 mmol, 3.0 equiv)を用いた場合、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(hexane : AcOEt = 3 : 1)により分離、精製して **S** のエステル体の硫酸化糖 (50.7 mg, 0.045 mmol, 45%)を得た。

Property

colorless oils.

TLC

R_f value on TLC 0.49 (hexane : AcOEt = 3 : 1).

Optical rotation

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +12.3$ (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.64-7.57 (m, 3H), 7.43-7.40 (m, 3H), 5.49-5.43 (m, 1H, OCH₂CHCH₂), 4.92 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.71 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.70 (brd, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-4), 4.55 (dd, *J* = 10.0, 3.6 Hz, 1H, H-3), 4.28-4.21 (m, 3H, H-1, H-6, H-6'), 4.06 (dd, *J* = 12.0, 4.8 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂O), 3.86-3.80 (m, 3H, H-2, H-5, OCH₂CHCH₂O), 3.77 (dd, *J* = 10.8, 6.8 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂O), 3.67 (dd, *J* = 10.8, 4.0 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂O), 3.60 (s, 3H, OCH₃), 3.46 (ddd, *J* = 24.0, 9.6, 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₂C₁₄H₂₉), 1.62-1.54 (m, 2H, OCH₂CH₂C₁₄H₂₉), 1.25 (m, 26H), 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, OC₁₅H₃₀CH₃).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃)

δ 166.4, 133.8 (q, ²*J*_{C-F} = 31.3 Hz), 132.4, 129.7, 129.5, 128.7 (q, ³*J*_{C-F} = 5.1 Hz), 128.4, 127.4, 124.1 (q, ¹*J*_{C-F} = 272.4 Hz), 123.2 (q, ¹*J*_{C-F} = 287.2 Hz), 103.0, 92.6, 83.5, 79.8, 73.9, 71.8, 68.8, 68.7, 68.4, 67.7, 67.6, 64.9, 55.5, 31.9, 29.69, 29.67, 29.66, 29.64, 29.60, 29.59, 29.58, 29.45, 29.4, 26.0, 22.7, 14.1.

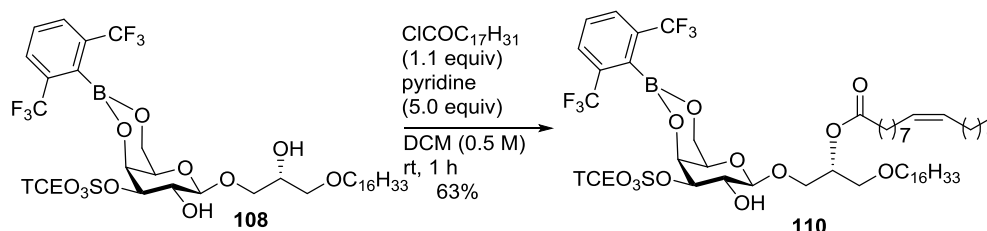
ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for C₄₅H₅₉¹¹B³⁵Cl₃F₉NaO₁₃S [M+Na]⁺ 1149.2589, found *m/z*: 1149.2572.

IR (neat)

3578, 2929, 2856, 1750, 1471, 1416, 1345, 1297, 1270, 1202, 1178, 1134, 1010, 977, 889, 816, 721, 543, 451, 436, 427, 412 cm^{-1} .

(*R*)-1-(((4*aR*,6*R*,7*R*,8*R*,8*aS*)-8-(((2-(2(13-trichloran-2-yl)acetyl)peroxy)thio)oxy)-2-(2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl)-7-hydroxyhexahydropyrano[3,2-*d*][1,3,2]dioxaborinin-6-yl)oxy)-3-(hexadecyloxy)propan-2-yl oleate (**110**)



濃度を DCM (0.2 mL, 0.5 M) と濃くして反応させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (toluene to hexane : AcOEt = 15 : 1) にて精製し、化合物 **110** (74.0 mg, 0.063 mmol, 63%) を得た。

Property

colorless oils.

TLC

R_f value on TLC 0.74 (hexane : AcOEt = 3 : 1).

Optical rotation

$[\alpha]_D^{27} +15.3$ (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.37-5.32 (m, 2H, CH₂CH=CHCH₂), 5.27-5.21 (m, 1H, OCH₂CHCH₂), 4.95 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.74 (brd, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-4), 4.71 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.65 (dd, *J* = 10.0 Hz, 3.2 Hz, 1H, H-3), 4.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-1), 4.33-4.23 (m, 2H, H-6, H-6'), 4.04 (dd, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂O), 3.93-3.88 (m, 2H, H-2, H-5), 3.85 (dd, *J* = 11.2, 4.0 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂O), 3.64 (dd, *J* = 10.4, 5.2 Hz, 2H, OCH₂CHCH₂O), 3.57 (dd, *J* = 10.4, 5.2 Hz, 2H, OCH₂CHCH₂O), 3.47 (ddd, *J* = 23.2, 9.2, 6.8 Hz, 2H, OCH₂CH₂C₁₄H₂₉), 2.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, COCH₂C₁₇H₃₃), 2.03-1.98 (m, 4H, CH₂CH=CHCH₂), 1.65-1.53 (m, 4H, COCH₂CH₂C₁₆H₃₁ and OCH₂CH₂C₁₄H₂₉), 1.28 (m, 48H), 0.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H, COCH₂C₁₆H₃₀CH₃ and OC₁₅H₃₀CH₃).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃)

δ 173.9, 133.9 (q, ²J_{C-F} = 31.3 Hz), 130.0, 129.7, 129.4, 128.7 (q, ³J_{C-F} = 4.4 Hz), 124.1 (q, ¹J_{C-F} = 272.6 Hz), 103.2, 92.6, 83.7, 79.8, 71.9, 71.0, 69.2, 68.9, 68.8, 67.8, 67.5, 64.9, 34.4, 31.91, 31.89, 29.8, 29.69, 29.67, 29.65, 29.63, 29.62, 29.51, 29.45, 29.4, 29.31, 29.30, 29.15, 29.11, 29.0, 27.21, 27.16, 26.0, 24.90, 22.68, 22.67, 14.05.

ESI-HRMS

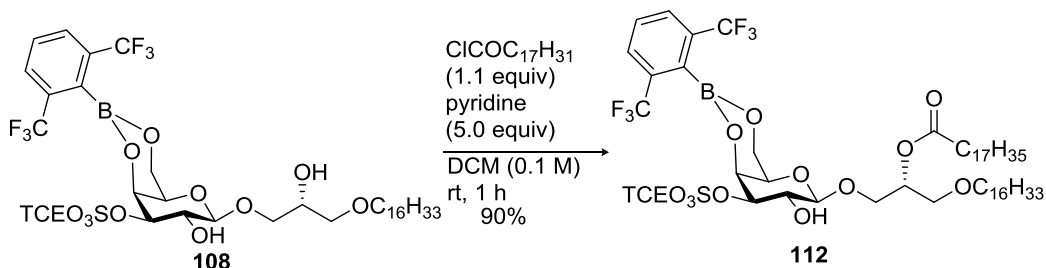
HRMS (ESI) calcd for C₅₃H₈₄¹¹B³⁵Cl₃F₆NaO₁₂S [M+Na]⁺ 1197.4644, found *m/z*:

1197.4649.

IR (neat)

2924, 2854, 1730, 1579, 1416, 1344, 1296, 1201, 1178, 1135, 1010, 975, 906, 889, 867, 836, 812, 774, 724, 673, 423, 407 cm^{-1} .

(*R*)-1-(((4*aR*,6*R*,7*R*,8*R*,8*aS*)-8-(((2-(2(13-trichloran-2-yl)acetyl)peroxy)thio)oxy)-2-(2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl)-7-hydroxyhexahydropyrano[3,2-*d*][1,3,2]dioxaborinin-6-yl)oxy)-3-(hexadecyloxy)propan-2-yl stearate (**112**)



濃度を DCM (1.0 mL, 0.1 M) と濃くして反応させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (toluene to hexane : AcOEt = 15 : 1) にて精製し、化合物 **112** (105.8 mg, 0.090 mmol, 90%) を得た。

Property

colorless oils.

TLC

R_f value on TLC 0.74 (hexane : AcOEt = 3 : 1).

Optical rotation

$[\alpha]_D^{23} +16.1$ (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.27-5.21 (m, 1H, OCH₂CHCH₂), 4.95 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.74 (brd, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-4), 4.72 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.65 (dd, *J* = 10.0 Hz, 3.2 Hz, 1H, H-3), 4.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-1), 4.33-4.23 (m, 2H, H-6, H-6'), 4.04 (dd, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂O), 3.93-3.88 (m, 2H, H-2, H-5), 3.86 (dd, *J* = 11.2, 4.0 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂O), 3.64 (dd, *J* = 10.4, 5.2 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂O), 3.58 (dd, *J* = 10.4, 5.2 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂O), 3.46 (ddd, *J* = 23.2, 9.2, 6.8 Hz, 2H, OCH₂CH₂C₁₄H₂₉), 2.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, COCH₂C₁₄H₃₃), 1.65-1.54 (m, 4H, COCH₂CH₂C₁₄H₃₁ and OCH₂CH₂C₁₄H₂₉), 1.26 (m, 54H), 0.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H, COCH₂C₁₅H₃₀CH₃ and OC₁₅H₃₀CH₃).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃)

δ 173.9, 133.8 (q, ²*J*_{C-F} = 31.2 Hz), 129.4, 128.6 (q, ³*J*_{C-F} = 4.0 Hz), 124.1 (q, ¹*J*_{C-F} = 272.6 Hz), 103.2, 92.6, 83.8, 79.8, 71.9, 71.0, 69.2, 68.6, 68.8, 67.7, 67.5, 64.9, 34.4, 31.9, 29.69, 29.66, 29.65, 29.64, 29.62, 29.61, 29.50, 29.47, 29.44, 29.34, 29.2, 29.1, 26.0, 24.9, 22.7, 14.08.

FAB-HRMS

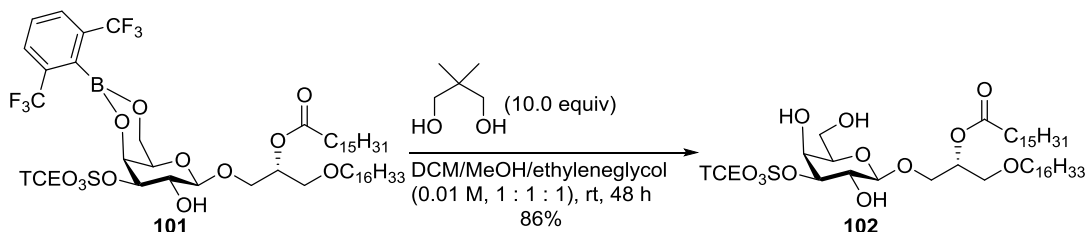
HRMS (FAB) calcd for C₅₃H₈₆¹¹B³⁵Cl₃F₆NaO₁₂S [M+Na]⁺ 1199.4795, found *m/z*:

1199.4803.

IR (neat)

3743, 3645, 3479, 2917, 2851, 2685, 1746, 1714, 1697, 1642, 1614, 1596, 1582, 1469, 1412, 1381, 1345, 1297, 1202, 1178, 1006, 975, 947, 906, 885, 864, 836, 815, 771, 722, 701, 670, 550, 436, 414 cm^{-1} .

ボロン酸エステルの脱保護反応の代表的な手順
 (R)-1-(((2R,3R,4S,5S,6R)-4-(((2-(2I3-trichloran-2-yl)acetyl)peroxy)thio)oxy)-3,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-3-(hexadecyloxy)propan-2-yl palmitate (**102**)



硫酸化糖 **101** (60.2 mg, 0.0500 mmol)および 2,2-dimethyl-1,3-propanediol(52.1 mg, 0.0500 mmol, 10.0 equiv)に DCM/MeOH/ethyleneglycol (5.0 mL, 0.04 M, 1 : 1 : 1) を加えて室温で 48 時間攪拌した。反応液を DCM で希釈し、精製水と飽和食塩水にて順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(hexane : AcOEt = 2 : 1)にて精製し、化合物 **102** (40.0 mg, 0.043 mmol, 86%) を得た。

Property

colorless oils.

TLC

R_f value on TLC 0.25 (hexane : AcOEt = 2 : 1).

Optical rotation

[α]_D²² +14.7 (c 1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 5.23-5.17 (m, 1H, OCH₂CHCH₂), 5.00 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.85 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.54(dd, *J* = 10.0 Hz, 3.2 Hz, 1H, H-3) 4.40 (brd, *J* = 2.8 Hz 1H, H-4), 4.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-1), 4.01-3.81 (m, 5H), 3.58-3.54 (m, 3H), 3.45 (ddd, *J* = 22.0, 9.2, 6.8 Hz, 2H, OCH₂CH₂C₁₄H₂₉), 2.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, COCH₂C₁₄H₂₉), 1.64-1.52 (m, 4H, COCH₂CH₂C₁₃H₂₇ and OCH₂CH₂C₁₄H₂₉), 1.26 (m, 50H), 0.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H, COCH₂C₁₃H₂₆CH₃ and OC₁₅H₃₀CH₃).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃)

δ 174.1, 104.1, 92.7, 85.8, 79.9, 73.6, 72.0, 71.2, 69.9, 69.0, 68.6, 68.1, 62.6, 34.5, 31.9, 29.70, 29.65, 29.64, 29.63, 29.50, 29.49, 29.45, 29.35, 29.27, 29.1, 26.0, 24.9, 22.7, 14.11.

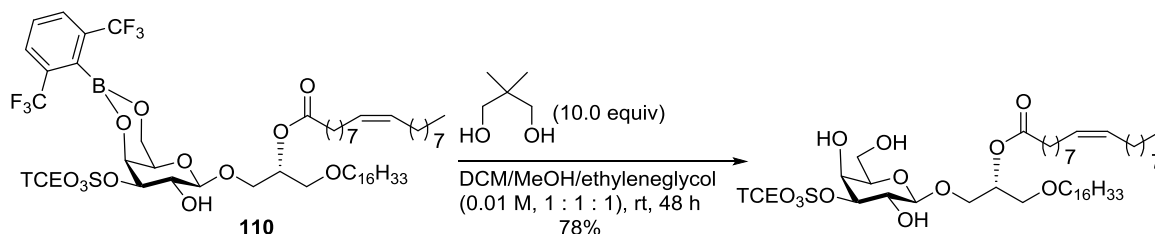
ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{81}^{35}\text{Cl}_3\text{NaO}_{12}\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 949.4412, found m/z : 949.4425.

IR (neat)

3393, 3184, 2923, 2853, 1710, 1666, 1466, 1405, 1377, 1296, 1267, 1199, 1167, 1122, 1093, 1072, 1040, 1015, 963, 947, 895, 856, 786, 727, 702, 620, 544, 426, 414 cm^{-1} .

(*R*)-1-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-(((2-(2*i*3-trichloran-2-yl)acetyl)peroxy)thio)oxy)-3,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-3-(hexadecyloxy)propan-2-yl oleate



先ほどと同じ条件で反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 2 : 1)にて精製し、オレイン酸エステルの硫酸化糖(189.4 mg, 0.199 mmol, 78%) を得た。

Property

colorless oils.

TLC

R_f value on TLC 0.23 (hexane : AcOEt = 2 : 1).

Optical rotation

$[\alpha]_D^{22} +20.1$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 5.37-5.31 (m, 2H, CH₂CH=CHCH₂), 5.23-5.17 (m, 1H, OCH₂CH=CHCH₂), 5.00 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.84 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.54(dd, *J* = 10.0 Hz, 3.2 Hz, 1H, H-3) 4.40 (brd, *J* = 2.8 Hz 1H, H-4), 4.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-1), 4.01-3.80 (m, 5H), 3.58-3.53 (m, 3H), 3.44 (ddd, *J* = 22.0, 9.2, 6.8 Hz, 2H, OCH₂CH₂C₁₄H₂₉), 2.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, COCH₂C₁₄H₃₃), 1.65-1.53 (m, 4H, CH₂CH=CHCH₂), 1.63-1.52 (m, 4H, COCH₂CH₂C₁₆H₃₁ and OCH₂CH₂C₁₄H₂₉), 1.25 (m, 48H), 0.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H, COCH₂C₁₆H₃₀CH₃ and OC₁₅H₃₀CH₃).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃)

δ 174.1, 130.0, 129.7, 104.0, 92.7, 85.8, 79.9, 73.6, 72.0, 71.2, 69.7, 69.0, 68.6, 68.0, 62.4, 34.4, 31.91, 31.88, 29.8, 29.7, 29.64, 29.62, 29.51, 29.48, 29.44, 29.34, 29.31, 29.30, 29.2, 29.11, 29.0, 27.21, 27.16, 26.0, 24.9, 22.67, 22.66, 14.1.

ESI-HRMS

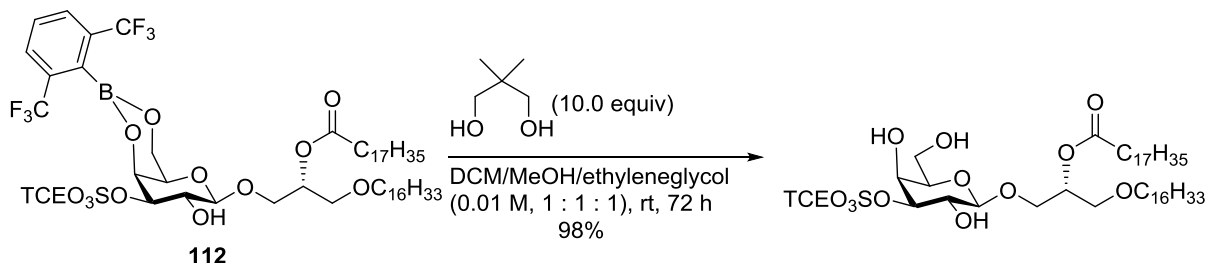
HRMS (ESI) calcd for C₄₅H₈₃³⁵Cl₃NaO₁₂S [M+Na]⁺ 975.45685, found *m/z*: 975.45880.

IR (neat)

3731, 3381, 2923, 2853, 2248, 1713, 1464, 1405, 1375, 1347, 1296, 1267, 1232, 1169,

1136, 1072, 963, 947, 895, 861, 843, 787, 727, 543, 462, 439, 420 cm^{-1} .

(*R*)-1-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-(((2-(2*i*3-trichloran-2-yl)acetyl)peroxy)thio)oxy)-3,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-3-(hexadecyloxy)propan-2-yl stearate



先ほどと同じ条件で反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 2 : 1)にて精製し、オレイン酸エステルの硫酸化糖(63.7 mg, 0.066 mmol, 98%) を得た。

Property

colorless oils.

TLC

R_f value on TLC 0.25 (hexane : AcOEt = 2 : 1).

Optical rotation

$[\alpha]_D^{27} +18.6(c\ 1.0, \text{CHCl}_3)$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 5.23-5.17 (m, 1H, OCH₂CHCH₂), 5.00 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.85 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂CCl₃), 4.55(dd, *J* = 10.0 Hz, 3.2 Hz, 1H, H-3) 4.40 (brd, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-4), 4.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-1), 4.01-3.80 (m, 5H), 3.58-3.52 (m, 3H), 3.44 (ddd, *J* = 22.0, 9.2, 6.8 Hz, 2H, OCH₂CH₂C₁₄H₂₉), 2.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, COCH₂C₁₄H₃₃), 1.63-1.52 (m, 4H, COCH₂CH₂C₁₄H₃₁ and OCH₂CH₂C₁₄H₂₉), 1.25 (m, 54H), 0.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H, COCH₂C₁₅H₃₀CH₃ and OC₁₅H₃₀CH₃).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃)

δ174.1, 104.0, 92.7, 85.8, 79.9, 73.6, 72.0, 71.2, 69.8, 69.1, 68.6, 68.0, 62.4, 34.5, 31.9, 29.70, 29.66, 29.65, 29.63, 29.49, 29.45, 29.35, 29.27, 29.1, 26.0, 24.9, 22.7, 14.1.

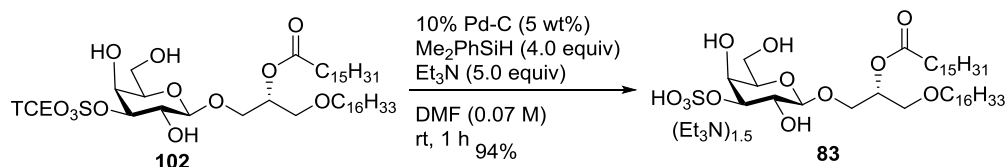
ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for C₄₅H₈₅³⁵Cl₃NaO₁₂S [M+Na]⁺ 977.4720, found m/z: 977.4753.

IR (neat)

3708, 3645, 3382, 2924, 2857, 2057, 1742, 1725, 1713, 1469, 1405, 1381, 1345, 1294, 1277, 1263, 1199, 1072, 1015, 963, 947, 896, 854, 786, 767, 727, 701, 673, 546, 447, 433, 423, 414 cm⁻¹.

Seminolipid trimethylamine salt (**83**)



トリエチルアミン塩

化合物 **102** (48.1 mg, 0.0500 mmol) および 10%Pd-C(5 w/w, 2.4 mg)、トリエチルアミン(23.9 mg) の DMF 溶液(0.7 mL, 0.07 M, 0.20 mmol, 4.0 equiv)を加えて室温で 10 分撹拌した。ついで反応液にジメチルフェニルシラン(13.7 mg, 0.0100 mmol, 2.0 equiv)を加えて 30 分撹拌した後、再度ジメチルフェニルシラン(13.7 mg, 0.0100 mmol, 2.0 equiv)を加えて 30 分撹拌した。反応終了後ろ紙を用いてろ過により 10%Pd-C を除去した後、反応液を凍結乾燥し、DMF を完全に除去するまで繰り返し seminolipid **83** (46.8 mg, 0.0470 mmol, 94%)を得た。

Property

amorphous material.

Optical rotation

$[\alpha]_D^{22} +1.3$ (c 1.0, 1 : 1 = CHCl₃ / MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, 1 : 1 = CDCl₃ / CD₃OD)

δ 5.20-5.15 (m, 1H, OCH₂CHCH₂), 4.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-1), 4.25-4.18 (m, 2H), 3.92(dd, *J* = 10.8, 5.6 Hz, 1H) 3.82-3.68 (m, 4H), 3.66-3.34 (m, 5H), 3.16 (q, 9H), 2.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, COCH₂CH₂C₁₄H₃₃), 1.60-1.47 (m, 4H), 1.32(t, 15H) 1.24 (m, 50H), 0.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H, COCH₂C₁₃H₂₆CH₃ and OC₁₅H₃₀CH₃).

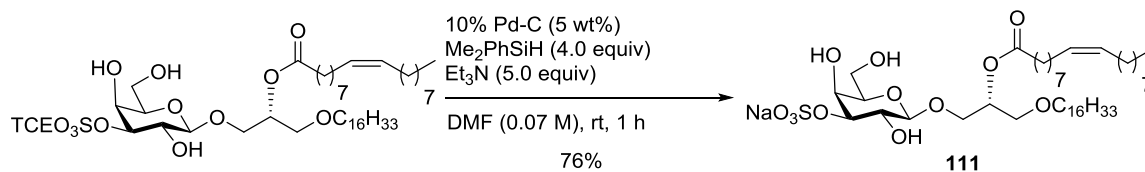
¹³C-NMR (100MHz, 1 : 1 = CDCl₃ / CD₃OD)

δ173.6, 103.3, 80.3, 74.4, 71.2, 71.1, 68.87, 68.86, 66.7, 60.8, 46.2, 33.8, 31.3, 29.09, 29.05, 28.97, 28.91, 28.75, 28.72, 28.50, 25.46, 24.36, 22.1, 13.19, 7.93.

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for C₄₁H₇₉O₁₂S [M-H]⁻ 795.5292, found m/z: 795.5298.

(*R*)-1-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-((11-sulfanyl)tetraoxidanyl)-3,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-3-(hexadecyloxy)propan-2-yl oleate sodium salt (**111**)



ナトリウム塩

上記の操作を行いトリエチルアミン塩を得た後、基質を再度 MeOH/H₂O (3 : 1) で溶かし、イオン交換樹脂(Na⁺ form)を通し、凍結乾燥を 3~5 回行うことでセミノリピド誘導体 **111** (13.5 mg, 0.0160 mmol, 76%)を得た。

Property

colorless solids.

Optical rotation

$[\alpha]_D^{22} -2.7$ (c 1.0, 1 : 1 = CHCl₃ / MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, 1 : 1 = CDCl₃ / CD₃OD)

δ 5.35-5.27 (m, 2H, CH₂CH=CHCH₂), 5.22-5.15 (m, 1H, OCH₂CH=CHCH₂), 4.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-1), 4.25-4.18 (m, 2H), 3.92(dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H) 3.82-3.67 (m, 4H), 3.66-3.38 (m, 5H), 2.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H, COCH₂C₁₄H₃₃), 2.01-1.97 (m, 4H, CH₂CH=CHCH₂), 1.62-1.47 (m, 4H, COCH₂CH₂C₁₆H₃₁ and OCH₂CH₂C₁₄H₂₉), 1.24 (m, 48H), 0.86 (t, J = 6.4 Hz, 6H, COCH₂C₁₆H₃₀CH₃ and OC₁₅H₃₀CH₃).

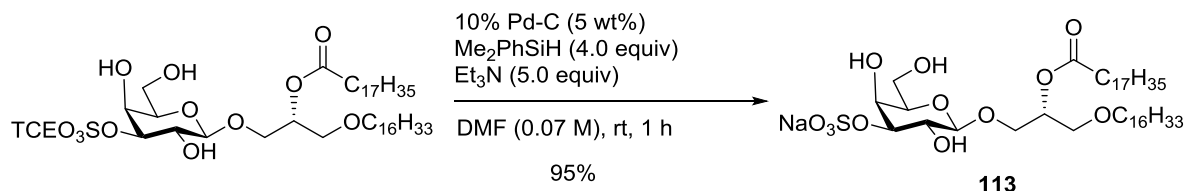
¹³C-NMR (100MHz, 1 : 1 = CDCl₃ / CD₃OD)

δ 174.8, 130.5, 130.3, 104.3, 81.1, 75.5, 72.3, 72.2, 70.0, 69.9, 68.7, 67.9, 34.9, 32.48, 32.46, 30.29, 30.27, 30.23, 30.19, 30.15, 30.12, 30.05, 30.03, 29.90, 29.86, 29.82, 29.77, 29.68, 29.63, 27.70, 27.69, 26.61, 25.5, 23.2, 14.3.

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for C₄₃H₈₁O₁₂S [M-Na]⁺ 821.5448, found m/z : 821.5447.

(*R*)-1-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-((1*I*-sulfanyl)tetraoxidanyl)-3,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-3-(hexadecyloxy)propan-2-yl stearate (**113**)



上記の操作を行いトリエチルアミン塩を得た後、基質を再度 MeOH/H₂O (3 : 1) で溶かし、イオン交換樹脂(Na⁺ form)を通し、凍結乾燥を 3~5 回行うことでセミノリピド誘導体 **113** (28.6 mg, 0.0338 mmol, 95%)を得た。

Property

colorless solids.

Optical rotation

$[\alpha]_D^{22} +0.3$ (*c* 0.25, 1 : 1 = CHCl₃ / MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, 1 : 1 = CDCl₃ / CD₃OD)

δ 5.22-5.15 (m, 1H, OCH₂CHCH₂), 4.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-1), 4.25-4.18 (m, 2H), 3.93(dd, *J* = 10.8, 6.0 Hz, 1H) 3.82-3.67 (m, 4H), 3.66-3.38 (m, 5H), 2.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, COCH₂CH₂C₁₄H₃₃), 1.62-1.47 (m, 4H, COCH₂CH₂C₁₄H₃₁ and OCH₂CH₂C₁₄H₂₉), 1.24 (m, 54H), 0.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H, COCH₂C₁₅H₃₀CH₃ and OC₁₅H₃₀CH₃).

¹³C-NMR (100MHz, 1 : 1 = CDCl₃ / CD₃OD)

δ174.9, 104.3, 81.2, 75.6, 72.4, 72.6, 70.1, 70.0, 68.8, 67.91, 61.90, 35.0, 32.5, 30.29, 30.25, 30.2, 30.1, 30.1, 30.0, 29.9, 29.7, 26.7, 25.6, 23.2, 14.3.

ESI-HRMS

HRMS (ESI) calcd for C₄₃H₈₃O₁₂S [M-Na]⁻ 823.5605, found *m/z*: 823.5606.

V. 参考文献

- (1) 入村達郎 編集、「糖鎖と細胞 細胞認識と細胞交通を担う生体分子」、日経サイエンス 別冊 111、1994 年
- (2) 平林淳 著者、「糖鎖のはなし」、日刊工業新聞社 2008 年
- (3) a) Bao, X. E.; Moseman, A.; Saito, H.; Petryniak, B.; Thiriot, A.; Hatakeyama, S.; Ito, Y.; Kawashima, H.; Yamaguchi, Y. Lowe.; J, von Andrian U, Fukuda M. *Immunity* **2010**, 33, 817–829; b) Varki, A.; Cummings, R. D.; Esko, J. D.; Freeze, H. H.; Stanley, P.; Bertozzi, C. R.; Hart, G. W.; Etzler, M. E. *Essentials of Glycobiology*, 2nd ed.; Cold Spring Harbor Laboratory Press: Woodbury, NY, 2009; c) Toida, T.; Chaidedgumjorn, A.; Linargt, R. J. *Trends Glycosci. Glyotechnol.* **2003**, 15, 29–46.
- (4) Mikami, T.; Koyama, S.; Yabuta, Y.; Kitagawa, H. *Biol. Chem.* **2012**, 287, 38531–38542.
- (5) a) Mumma, R. O. *Lipids* **1966**, 1, 221–223. b) 糖の硫酸化反応に関する総説: Al-Horrani, R. A.; Desai, U. R. *Tetrahedron* **2010**, 66, 2907–2918.
- (6) For the seminal work on the introducing protected sulfate groups into carbohydrates, see: a) Penney, C. L.; Perlin, A. *Carbohydr. Res.* **1981**, 93, 241–246; b) Proud, A. D.; Prodger, J. C.; Flitsch, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7243–7246.
- (7) a) Liu, Y.; Lien, I. F.; Ruttgaizer, S.; Dove, P.; Taylor, S. D. *Org. Lett.* **2004**, 6, 209–212; b) Ingram, L.; Taylor, S. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3503–3506; c) Ali, A. M.; Taylor, S. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2024–2026; d) Ingram, L. J.; Desoky, A.; Ali, A. M.; Taylor, S. D. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6479–6485; e) Desoky, A. Y.; Taylor, S. D. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9406–9412; f) Desoky, A. Y.; Hendel, J. H.; Ingram, L. J.; Taylor, S. D. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1281–1287.
- (8) Tsukida, T.; Yosihda, M.; Kurokawa, K.; Nakai, Y.; Achiha, T.; Kiyoi, T.; Kondo, H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6876–6881.
- (9) a) Guilbert, B.; Davis, N. J.; Flitsch, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6563–6566; b) Guilbert, B.; Davis, N. J.; Pearce, M.; Aplin, R. T.; Flitsch, S. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 2163–2178; c) Lubineauc, A.; Lemoine, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8795–8796; d) Abad-Romero, B.; Mereiter, K.; Sixta, H.; Hofinger, A.; Kosma, P. *Carbohydr. Res.* **2009**, 344, 21–28; e) Langston, S.; Bernet, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, 2341–2353.
- (10) a) Kaji, E.; Nishino, T.; Ishige, K.; Ohya, Y.; Shirai, Y. *Tetrahedron Lett.* **2010**,

- 51, 1570–1573; b) Nishino, T.; Ohya, Y.; Murai, R.; Shirahata, T.; Yamamoto, D.; Makino, K.; Kaji, E. *Heterocycles* **2012**, *84*, 1123–1140; c) Kaji, E.; Yamamoto, D.; Shirai, Y.; Ishige, K.; Arai, Y.; Shirahata, T.; Makino, K.; Nishino, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3536–3539.
- (11) a) Ferrier, R. J. *Chem. Soc.* **1961**, 2325–2330; b) Ferrier, R. J.; Hannaford, A. J.; Oerend, W. G.; Smuth, B. C. *Carbohydr. Res.* **1965**, *1*, 38–43; c) Brimacombe, J. S.; Hundy, F.; Hudsine, A. *Carbohydr. Res.* **1969**, *10*, 141–151; d) Ferrier, R. J. *Methods Carbohydr. Chem.* **1972**, *6*, 419–426; e) Ferrier, R. J. *Adv. In Carbohydrate Chem & Biochem.* **1978**, *35*, 31–80; f) Oshima, K.; Kitazono, E.; Aoyama, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5001–5004; g) Belogi, G.; Zhu, T.; Boons, G.-J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6965–6968; h) Belogi, G.; Zhu, T.; Boons, G.-J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6969–6972; i) Duggan, P. J.; Tyndall, E. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **2002**, 1325–1339; j) Crich, D.; Sun, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6965–6968; k) Crich, D.; Sun, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6965–6968; l) Fenger, T. H.; Madsen, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5923–5933.
- (12) Wang, P.; Haldar, P.; Wang, Y.; Hu, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5870–5873.
- (13) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
- (14) Hotha, S.; Kashyap, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9620–9621.
- (15) Matsushita, K.; Sato, Y.; Funamoto, S.; Tamura, J. *Carbohydr. Res.* **2014**, *396*, 14–24.
- (16) Fukuyama, T.; Lin, S. C.; Li, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7050–7051.
- (17) Frankland, E.; Duppa, B. F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1860**, *115*, 319.
- (18) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- (19) Kuivila, H. G.; Keough, A. H.; Soboczenski, E. J. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 780–783.
- (20) Roy, C. D.; Brown, H. C. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 784–790.
- (21) a) Schlosser, M.; Katsoulos, G.; Takagishi, S. *Synlett* **1990**, 747–748. b) Schlosser, M.; Mongin, F.; Porwisiak, J.; Dmowski, W.; Buker, H. H.; Nibbering, M. M. N. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1281–1286.
- (22) Lee, D. Y.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5745–5746.
- (23) a) Yamamoto, Y.; Akiba, K. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2004**, *62*, 1128–1137; b) Hirano, Y.; Kojima, S.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2123–2131; c) Nakatsuji, J.; Yamamoto, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 767–776.
- (24) Stephanie, C. M.; Dillon, K. B.; Christopher, E. D.; Mark, F. A.; Andres, G. E.;

- Helene, G. P.; Todd, M. B.; Amber, T. L. *Dalton Trans.* **2003**, 23, 4395–4405.
- (25) 浦田沙梨, 卒業論文, **2015**, 北里大学理学部
- (26) Wilen, S. H.; Shen, D.; Licata, J. M.; Baldwin, E.; Russell, C. S. *Heterocycles* **1984**, 22, 1747–1757.
- (27) a) Rucker, G.; Kehrbaum, S.; Sakulas, H.; Lawong, B.; Goeltenboth, F. *Planta Med.* **1992**, 58, 266–269; b) Wu, L. W.; Chiang, Y. M.; Chuang, H. C.; Wang, S. Y.; Yang, G. W.; Chen, Y. H.; Lai, L. Y.; Shyur, L. F. *Pharm. Res.* **2004**, 21, 2112–2119.
- (28) Takai, K.; Ichiguchi, T.; Hikasa, S. *Synlett* **1999**, 8, 1268–1270.
- (29) Ishizuka, I. Suzuki, M. Yamakawa, T. *J. Biochem.* **1973**, 73, 77–87.
- (30) Tanphaichitr, N.; Carmona, E.; Bou Khalil, M.; Xu, H.; Berger, T.; Gerton, G. L. *Front. Biosci.* **2007**, 12, 1748–1766.
- (31) Gigg, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.* **1978**, 712–718.
- (32) a) 荒井美智, 卒業論文, **2015**, 北里大学薬学部薬学科
- (33) Yuya, A. L.; Justin, M. C.; Benjamin, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 16805–16811.
- (34) Giuseppe, B.; Giorgio, C.; Cinzia C.; Felicia D.; Giuseppe G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 765–773.
- (35) Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4092–4096.

謝辞

本研究の遂行に際し、終始後懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました北里大学薬学部 牧野一石教授に心より感謝致します。

筆者の研究を直接御指導下さいました北里大学薬学部 西野貴司准教授、嶋田修之助教に深謝致します。

本論文を審査して頂き、有益な御教示、御助言を頂きました北里大学薬学部 梶英輔名誉教授、藤井秀明教授、長光亨教授に深謝致します。

本研究の実験に際し御協力、御討論を頂きました 宗像太輝学士、浦田沙梨学士、荒井美智氏、押田紀之氏、水流添里美氏、稲田晶子氏、山口檀氏に深く感謝致します。

日々活発な御討議、御助言を頂きました北里大学薬学部 医薬品化学教室の皆様感謝致します。

各種機器分析を行って頂きました北里大学薬学部化学系共有機器室 佐藤倫子助教、長井賢一郎助教に深く感謝致します。

最後に、あらゆる面で私を支えてくださった家族、友人達に心より感謝します。

2016 年 春
福原 賢司